

Aus der Universitäts-Kinderklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. U. Köttgen)

Die Rachitissituation nach
dem Krankengut der Universitäts-Kinderklinik
Mainz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität

Mainz
1965

vorgelegt von
Hannelore Brück
aus
Leverkusen

Aus der Universitäts-Kinderklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. U. Köttgen)

Die Rachitissituation nach
dem Krankengut der Universitäts-Kinderklinik
Mainz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz
1965

vorgelegt von
Hannelore Brück
aus
Leverkusen

Dekan: Professor Dr. Korting
Referent: Professor Dr. Friederiszick
Korreferent: Professor Dr. Köttgen
Tag der mündlichen Prüfung: 25. 6. 1965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK	1
1. Die Rachitis in früheren Zeiten	1
2. Die allgemeine Rachitissituation heute	6
V DIE RACHITISSITUATION NACH DEM KRANKENGUT DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ	9
I. Die Zahl der Rachitis- erkrankungen	9
1. Zunahme der Rachitis am Beispiel der Spas- mophilie	10
a) Erkrankungsziffern	10
b) Jahreszeitliche Verteilung	13
c) Altersverteilung	14
d) Geschlechtsverteilung	16
2. Gesamtzahl der Rachitiserkrankungen in den letzten Jahren	17
II. Die Schwere der Erkran- kungen	19
1. Schwere Knochendeformitäten	19
2. Rachitis als Wegbereiter schwerer Infekte ..	22
III. Die Ursachen	25
1. Veränderungen des Strahlenklimas	26
2. Die Ernährung	32
3. Endogene Ursachen	35
4. Die Unzulänglichkeit der Rachitisprophylaxe	37
a) Die Prophylaxe bei den Spasmophilie- patienten	37
b) Die Ursachen für die mangelnde Prophylaxe	39
C DIE RACHITISVERHÜTUNG	46
I. Die UV - Bestrahlung	46
II. Die Vitamin D - Gabe	47
1. Der Zeitpunkt der Verabreichung	47
2. Die Höhe der Vitamin D-Dosis	49
3. Stoss- und Dauerprophylaxe	53
4. Die Arten der Dauerprophylaxe	58
D DIE VERWENDETEN STATISTISCHEN VERFAHREN	63
E ZUSAMMENFASSUNG	67
F LITERATURVERZEICHNIS	70

GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

1. Die Rachitis in früheren Zeiten

Der Beginn der Geschichte der Rachitis wird allgemein in das Jahr 1650 gelegt. In diesem Jahre veröffentlichte Francis GLISSON⁴⁰, Regius Professor of Physic an der Universität Cambridge, seine Arbeit: "De rachitide sive morbo puerili qui vulgo The Rickets dicitur", die einen umfassenden Bericht über die Krankheit enthielt und sie als "Englische Krankheit" bekannt machte. Bereits fünf Jahre vorher, 1645, hatte D. WHISTLER¹⁵⁶ eine weniger bekannt gewordene, aber durch eine sehr sorgfältige Krankheitsbeschreibung ausgezeichnete Dissertation (17) "De morbo puerili anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets" geschrieben.

Beide Autoren waren, wie auch die meisten ihrer Kollegen, der Ansicht, dass die Rachitis eine neue Krankheit sei, die vor dem frühen 17. Jahrhundert noch nicht existiert habe.

Tatsächlich aber ist die Rachitis offenbar schon eine sehr alte Erkrankung. So fand der Kopenhagener Hygieniker NIELSON¹⁰⁶ bei der Untersuchung von Skelettresten aus 81 jungsteinzeitlichen Gräbern zehn Knochen mit sicheren rachitischen Veränderungen.

Auch um die Zeit des 5. Jahrhunderts n. Chr. muss die Rachitis eine der schweren Plagen gewesen sein, von denen die damals lebenden Menschen betroffen wurden, denn STICKER¹⁴⁵ stellte 1935 fest, dass die Skelettstücke aus Alemannengräbern dieser Zeit Zeichen der "Entbehrungskrankheiten" Rachitis und Skorbut tragen.

Desgleichen waren im klassischen Altertum Knochenverbiegungen im Kindesalter bekannt (PEIPER^{110a}).

Im Mittelalter war die Rachitis so häufig, dass sie nach Ansicht von STRÖDER¹⁴⁷ gar nicht als Krankheit empfunden wurde. Häufig trägt auf Bildern dieser Zeit das Jesuskind rachitische Merkmale.

1582 promovierte der Stadtarzt H. REUSNER ¹¹⁸ aus Nördlingen in Basel mit einer Arbeit über die Rachitis, aus der hervorgeht, dass das Krankheitsbild damals in Holland und der Schweiz sehr verbreitet war, in Dänemark "varum" genannt wurde und in Schlesien die Bezeichnung "Ribbekuchen" trug. Der Name Rachitis wurde ihr von ihrem klassischen Beschreiber GLISSON ⁴⁰ verliehen. Als GLISSON und seine Mitarbeiter feststellten, dass entgegen ihrer ursprünglichen Annahme die Krankheit unter der volkstümlichen Bezeichnung "rickets" in England schon länger bekannt war, wählten sie einen gleichlautenden Namen aus der griechischen Sprache, der zudem noch einen Hinweis auf die Wirbelsäule als Manifestationsort geben sollte. VIRCHOW akzeptierte später diesen Kompromiss zwischen der Vulgarbezeichnung "rickets" und dem Wunsch, auf die befallene "rhachis" hinzuweisen mit der Begründung, dass es nicht in seinem Interesse liegen könne, durch richtige Schreibung des griechischen Namens die Aufmerksamkeit auf Ab- bzw. Nebenwege zu leiten, da die Wirbelsäulenveränderung nur einen Nebebefund darstelle (ORTH ¹⁰⁸).

Nachdem durch GLISSON die Aufmerksamkeit für die Rachitis geweckt worden war, wurde die Krankheit überall in Europa beobachtet und beschrieben PÜSCHEL ¹¹⁴.

1785 berichtete der schwedische Arzt ROSEN v. ROSENSTEIN vom rachitisch engen Becken und dessen Folgen. Er beobachtete das gehäufte Auftreten der Rachitis zu bestimmten Jahreszeiten (Saisonkrankheit) und gab der Ernährung und ungesunden Wohnung die Schuld an der Krankheit. Als Therapie empfahl er Eigelb und gebratene Fischleber (124).

Etwa 40 Jahre später, 1824, wies SCHÜTTE ¹³⁵ als erster auf den Nutzen des Lebertrans bei Rachitis hin, hielt jedoch den geringen Jodgehalt darin für den Heilungsfaktor.

1883 führte KASSOWITZ den Phosphor als Heilmittel gegen die Rachitis ein in Form von Phosphorlebertran. Der Lebertran diente dabei nur als Emulsionsmittel (81).

Bis zur Jahrhundertwende erschien nun eine Fülle von Beobachtungen und morphologischen Betrachtungen der Krankheit aus allen Teilen der Welt.

Um einen Überblick über die Rachitissituation zu geben, wie sie sich nach den damaligen Nachrichten darstellt, möchte ich einige Daten aus der Arbeit von FEER²⁹ aus dem Jahre 1897 wiedergeben. Danach betrug die Rachitishäufigkeit in

Berlin	1891	65,8 %
München	1891	42,0 %
bei Säuglingen unter einem Jahr		74,0 %
Frankfurt (Main)	1882/3 25 -	28,0 %
Genua	1890	17,5 %
Marseille	1893	5,0 %
Athen, Türkei	äußerst selten	
England	in Städten häufig	
Schweden	etwa	30,0 %
Norwegen	11 -	19,0 %
Petersburg		40,9 %
Kiew	über	50,0 %
bei Tataren auf der Krim	sehr selten	
Philadelphia	1872	28,0 %
Rio de Janeiro		45,0 %

In China, Japan, Indien und Persien sei die Rachitis sehr selten gefunden worden und in Marokko, an der Goldküste und in Australien gar nicht vorgekommen. (Da aus den Angaben nicht ersichtlich ist, wie die hier genannten Zahlen gewonnen wurden, ist ein statistisch exakter Vergleich nicht möglich.)

Über die Ursache der weitverbreiteten Erkrankung war FEER²⁹ damals der Ansicht: "Die Rachitis entwickelt sich meist intrauterin; Krankheit, fehlerhafte Ernährung, hygienische Mißstände, selbst Mangel an

frischer Luft und Sonne bilden nur prädisponierende Momente. Die Rachitis ist an bestimmte Länder bzw. an Besonderheiten des Kulturlebens gebunden und ist wahrscheinlich eine e n d e m i s c h e C o n - s t i t u t i o n s a n o m a l i e oder eine I n f e k t i o n s k r a n k h e i t ."

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts folgten dann die Entdeckungen, die zur Klärung der Genese und zur wirkungsvollen Therapie der Rachitis führten, rasch aufeinander.

1912 brachte der Pole J. RACZYNSKI durch Hundever-
suche erstmals den Beweis, dass das Sonnenlicht von
entscheidender Bedeutung für die Verhütung und Hei-
lung der Rachitis ist (38).

1918 fand E. MELLANBY das Vitamin D im Tran (81).

1919 entdeckte der Berliner Arzt HULDSCHINSKY ⁷⁴,
dass künstliche UV-Bestrahlung die Rachitis heilt.

1924 gelang es STEENBOCK u. BLACK, 1925 Alfred v.
HESS unabhängig voneinander, aus bestimmten Nahrungs-
stoffen durch Bestrahlung antirachitisch wirksame
Substanzen zu erzeugen, also durch Nahrungsmittelbe-
strahlung die Direktbestrahlung zu ersetzen (81).

1926 konnten WINDAUS, POHL, ROSENHEIM, WEBSTER und
HESS das Ergosterin rein darstellen (147). Spätestens
von diesem Zeitpunkt an waren Therapie und auch Pro-
phylaxe der Rachitis prinzipiell gelöst.

1939 wurde durch einen Runderlass des Reichsministers
des Inneren die allgemeine Rachitisprophylaxe einge-
führt (37). Dadurch wurde bewirkt, dass an jede Mut-
ter das Vitaminpräparat ausgehändigt wurde. Dass die
Mutter es dem Säugling auch verabreichte, war jedoch
nicht gesichert. Daher wurde der von HARNAPP ⁵⁰ und
SCHIRMER ¹³³ 1936/37 vorgeschlagene "Stoss" in vielen
Gegenden freudig eingeführt.

Einen anderen Weg, eine von der möglichen Unzuver-
lässigkeit der Pflegeperson unabhängige, generelle
Rachitisprophylaxe zu erreichen, suchte SCHEER ¹³¹,

indem er die für die Säuglingsernährung bestimmte Milch bestrahlte, ADAM ², indem er ihr Vitamin D zusetzte. Zudem begannen die Nahrungsmittelfirmen ihre Produkte mit unterschiedlich hohen Dosen an anti-rachitischem Wirkstoff anzureichern.

Das Ergebnis dieser vielfältigen Bemühungen, der Rachitis vorzubeugen, war eine Verabreichung nicht mehr kontrollierbarer D-Vitaminmengen an die Säuglinge.

BAMBERGER und SPANGER, DEGKWITZ, v. PFAUNDLER und WISKOTT beschrieben die ersten Überdosierungsschäden bei Kindern (37). Danach meldeten 1949 DEBRÉ u. BRISSAUD ²⁰, später FANCONI u. CHASTONAY ²⁷, weitere Fälle von D-Hypervitaminosen.

Daher wurde in den Richtlinien des Nahrungsmittelkomitees der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde vom Oktober 1957 ¹¹⁹ die Nahrungsmittelvitaminisierung mit Vitamin D abgelehnt. MAI ⁹⁷ warnte vor grossen Vitamin D-Mengen und empfahl dem Arzt "Mut zur Zurückhaltung". Andere Pädiater äusserten sich in gleicher Weise (RÜSSLER ¹²⁰).

Der Eindruck dieser Warnung wurde bei Kollegen und Laien in einer Unsicherheit bei prophylaktischen Massnahmen spürbar (37).

Aus vielen Gebieten Westdeutschlands kamen Meldungen über einen erneuten Anstieg der Rachitis.

2. Die allgemeine Rachitissituation heute

Ehe die zahlreichen Meldungen über einen Anstieg rachitischer Erkrankungen wiedergegeben werden, soll kurz auf ihren Aussagewert eingegangen werden. Es handelt sich um Beobachtungsergebnisse einzelner Pädiater an dem Krankengut ihrer jeweiligen Klinik, Praxis bzw. einem zugehörigen Fürsorgebereich. Inwieweit die gemeldeten Zunahmen der Rachitis statistisch gesichert waren, lässt sich aus den Angaben nicht immer entnehmen. (Es könnte eine absolute Zunahme an Rachitispatienten ja z. B. auf einer Zunahme der Gesamtpatientenzahl beruhen, eine prozentuale Zunahme auf einem Rückgang anderer Erkrankungen, einer Veränderung des Einzugsbereiches der Patienten oder veränderter allgemeinärztlicher bzw. fürsorgerischer Betreuung.) Zudem muss noch darauf hingewiesen werden, dass auf den Fürsorgestellen wie auch in den Kliniken oft innerhalb kurzer Zeit die Belegschaft wechselt und alleine durch die voneinander abweichenden Maßstäbe verschiedener Untersucher unterschiedliche Ergebnisse bedingt sein können. Ich darf in diesem Zusammenhang nur daran erinnern, dass z. B. das Phänomen einer Craniotabes allein von manchen Autoren als nicht rachitisch aufgefasst wird (z. B. von HARNAPP⁵⁴, BILLE¹², SWOBODA¹⁴⁹ und THEOPOLD¹⁵¹), von anderen dagegen als Zeichen einer Rachitis gewertet wird, auch wenn dabei eine ordnungsgemässe Rachitisprophylaxe bestanden hat (E. GRASER⁴⁴, HÖVELS⁶⁷, JUNG⁸⁰ und OSTER¹⁰⁹). Schon v. PFAUNDLER¹¹² hat ja deshalb darauf hingewiesen, dass es "misslich ist, die Häufigkeit der Rachitis ziffernmässig zu beurteilen wegen der stets subjektiven Abgrenzung ihrer Zeichen gegen den normalen Befund".

Wenn die folgenden Literaturzitate daher auch keine exakt vergleichbaren Aussagen darstellen, so ist doch die Übereinstimmung der meisten Autoren bezüglich einer Zunahme rachitischer Erkrankungen und dem gehäuftten Auftreten von Fällen mit schweren Knochen-

deformitäten sowie rachitogener Tetanie in den letzten Jahren auffällig.

So berichtete SEELEMANN ¹³⁷ auf der Frühjahrstagung der rheinisch-westfälischen Kinderärztereinigung in Aachen im Mai 1963, dass sich in H a m b u r g die Zahl der schweren Rachitisbefunde in den Mütterberatungen von 1957 bis 1962 verdoppelt, im Jahre 1963 aber vervierfacht habe. Aus einer Zusammenstellung von KEUTH und SAILER ¹¹⁰ über die Zahl der in der Universitätsklinik K ö l n aufgenommenen Säuglinge mit rachitogener Tetanie lässt sich ebenso ein Anstieg der Erkrankungsziffern von 1957 bis 1961 ablesen. In W ü r z b u r g beobachtete STRÖDER ¹⁴⁶ eine Zunahme schwerer Rachitisfälle und WEITHOFER ¹⁵⁵ stellte fest, dass an dem Krankengut der S t u t t - g a r t e r Kinderklinik in den letzten 10 Jahren zwar ein allmählicher deutlicher Rückgang der Rachitiserkrankungen wahrzunehmen sei, die klinisch schweren Rachitisfälle dagegen zugenommen hätten, was sich besonders in einem Ansteigen der rachitogenen Tetanie habe objektivieren lassen. MANEKE ⁹⁹ konnte durch genaue Zahlenangaben belegen, dass die Zahl der ausgeprägten Rachitisfälle im Vergleich zwischen den Jahren 1958/59 und 1960/61 in H a n n o v e r von 0,4 auf 2 %, die Zahl der Schwachformen von 6 auf 15 % angestiegen war. Desgleichen meldete NITSCH ¹⁰⁷ aus H a n n o v e r eine Zunahme an Erkrankungen mit oft sogar recht schweren Erscheinungen sowie eine ganze Reihe von Spasmophilien im Herbst 1961. BAETGEN ⁷ teilte mit, dass bei seinen Patienten in O f f e n - b a c h der Anteil der Säuglinge mit Craniotabes von 6,5 % im Jahre 1960 auf 11,4 % im Jahre 1961 und schliesslich auf 33,2 % im Jahre 1962 gestiegen sei. GIERTHMÜHLEN ³⁷ berichtete, dass bei ihm in H a m b u r g 1960/61 neben häufigen Fällen von florider Rachitis lange nicht mehr gesehene Fälle von Knochendeformitäten bei Ein- bis Zweijährigen sowie erstmals wieder Spasmophilien zur Beobachtung

gekommen seien. GENZ ³⁶ bedauerte, dass in B e r -
l i n Fälle mit ausgesprochenen rachitischen Kno-
chenveränderungen in den letzten Jahren keine Aus-
nahme mehr darstellen und konstatierte, dass die
Rachitis zweifellos zunehme, obgleich keine Ver-
schlechterung der Umwelt- oder Pflegebedingungen
vorliege. Bei seinem H ö c h s t e r Krankengut
sah auch THEOPOLD ¹⁵¹ zuletzt eine Häufung von Ra-
chitisfällen sowie mehr Spasmophilien als in frühe-
ren Jahren, und SCHÖNENBERG ¹³⁴ konnte bis 1959 keine
entscheidende Verringerung der Erkrankungen an leich-
ter Rachitis in A a c h e n sehen. Er gab an, dass
darüber hinaus für das Einzugsgebiet seiner Klinik
auch schwere und schwerste Formen der Rachitis keine
Seltenheit seien.

Es finden sich andererseits auch Nachrichten, aus
denen ein Rückgang oder zumindest ein zahlenmässiges
Gleichbleiben der Rachitiserkrankungen in manchen
Gegenden Deutschlands hervorgeht, z. B. nach den
Untersuchungen von PACHE und Mitarb. ¹¹⁰ in M ü n -
c h e n , und nach Einführung des obligatorischen
Frühstosses (d. h. einer einmaligen Gabe von 5 oder
10 mg Vitamin D innerhalb der ersten beiden Lebens-
wochen) in Niedersachsen auch in G ö t t i n g e n
(SPIESS ¹⁴²) sowie im Raume von E r l a n g e n
(WINDORFER ¹⁵⁹).

Die Rachitissituation nach dem Krankengut der
M a i n z e r Universitäts-Kinderklinik soll in
den folgenden Ausführungen dargelegt werden.

B DIE RACHITISSITUATION NACH DEM KRANKENGUT DER
 UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK MAINZ

I, Die Z a h l d e r R a c h i t i s e r -
 k r a n k u n g e n

Die Schwierigkeiten, auf die das Vorhaben stösst, eventuelle Schwankungen der Rachitishäufigkeit innerhalb bestimmter Gebiete und Zeiträume durch Untersuchungen am klinischen Krankengut zu erfassen, haben ihre Ursache in den verschiedenen Erscheinungsformen der Vitamin D-Mangelkrankheit. L e i c h t e Formen dieser Erkrankung, lediglich auf dem Symptom der Craniotabes basierend, sind schwer exakt bestimmbar, da das Ergebnis erstens weitgehend vom Fingerdruck des Untersuchers abhängt, sie andererseits in einem nicht zu bestimmenden Prozentsatz einer Erfassung überhaupt entgehen, da die Erscheinung zum Teil unbemerkt bleibt, oder aber doch nicht genügender Anlass zum Aufsuchen eines Arztes oder einer Mütterberatungsstelle oder gar zu einer Klinikeinweisung ist.

Zu welchem Anteil die m i t t e l s c h w e r e n Rachitidfälle mit bereits beginnenden Skelettverbiegungen zum Krankengut der Kliniken gehören, lässt sich auch nicht mit Sicherheit feststellen.

Demgegenüber erscheint die r a c h i t o g e n e T e t a n i e aus verschiedenen Gründen für eine zahlenmässige Erfassung der Rachitisfrequenz geeignet. Erstens ist das Krankheitsbild einer Spasmophilie im Rahmen einer Rachitis klinisch kaum zu verkennen und die Diagnose wird durch den typischen EKG-Befund und den erniedrigten Serum-Calciumwert im Blut eindeutig erhärtet (die Zahl der hypocalcämischen Tetanieformen, denen keine Vitamin D-Mangelrachitis zugrunde liegt, ist so gering, - abgesehen von der Neugeborenentetanie, die zeitlich ausgesondert ist, - dass sie vernachlässigt werden darf), zum anderen dürfte die manifeste Form der Tetanie,

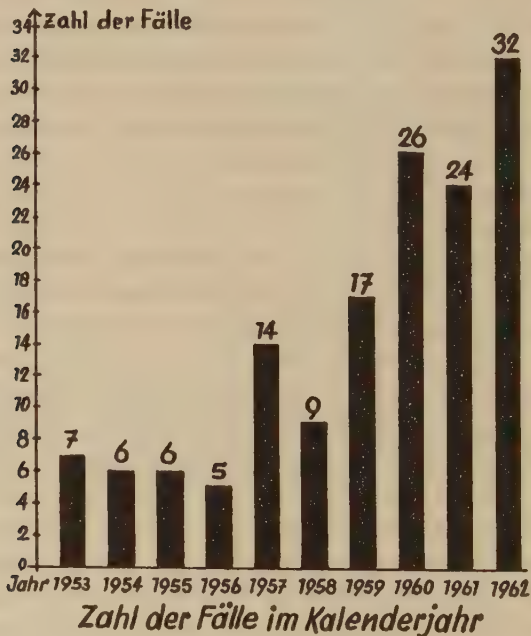
besonders wenn sie mit Krämpfen einhergeht, nie ohne ärztliche Hilfe bleiben und fast stets in die Klinik aufgenommen werden. Es soll daher die Häufigkeit der Rachitis im Einzugsgebiet der Mainzer Universitäts-Kinderklinik an der Frequenz der im Krankengut registrierten Spasmophilie dargestellt werden.

1. Zunahme der Rachitis am Beispiel der Spasmophilie

a) Erkrankungsziffern

Die folgende Darstellung zeigt die Spasmophiliefrequenz in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik im Verlaufe von 10 Jahren (1953 - 1962):

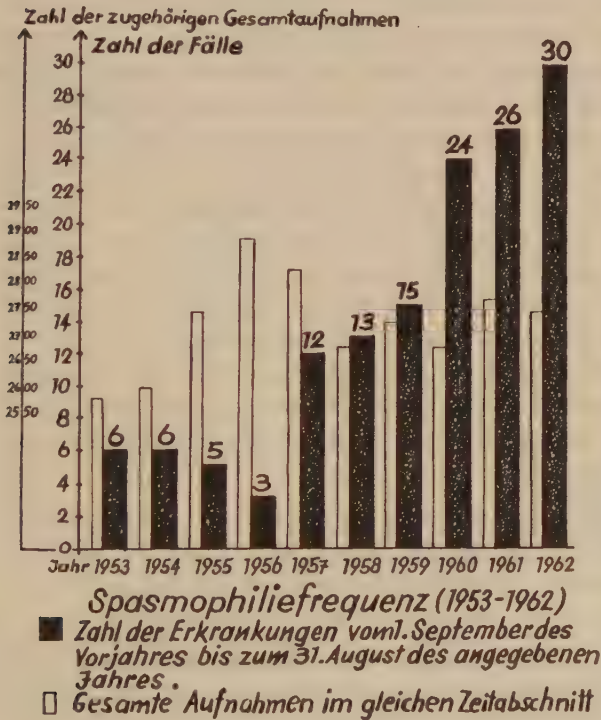
Abb. 1



Da es sich bei der rachitogenen Tetanie um eine jahreszeitlich gebundene Erkrankung handelt, deren

Minimum in die Spätsommerzeit fällt (s. S. 13), verursacht die Registrierung nach Kalenderjahren eine willkürliche Trennung der sonnenarmen Erkrankungsperioden. Darum sei im folgenden Bild die jeweilige Erkrankungszahl vom 1. September des Vorjahres bis zum 31. August des angegebenen Jahres gezeigt.

Abb. 2



Während in den ersten vier Berichtsjahren von 1953 bis 1956 stets nur eine relativ niedrige Zahl von durchschnittlich fünf Spasmophilien zur Aufnahme kam, liess sich erstmals 1957 ein deutlicher Sprung auf zwölf Erkrankungsfälle konstatieren. Von da ab stieg die Spasmophiliefrequenz in jedem Jahr und erreichte 1962 die erstaunlich hohe Zahl von 30 Erkrankungsfällen.

Es wäre nun möglich, dass die Zunahme der Spasmophiliefälle auf eine Zunahme der Gesamtzahl der Aufnahmen zurückginge. Um zu beurteilen, ob die Spasmophilie wirklich zugenommen hat, muss man daher mit der Gesamtzahl der Patienten der genannten Jahresabschnitte vergleichen. Das geeignete Verfahren für einen solchen Vergleich ist die χ^2 -Methode, s. S. 64. Es wird damit die Hypothese überprüft, ob sich die beobachteten Zahlen für die Spasmophilieerkrankungen mehr als zufällig von den Erwartungswerten unterscheiden. Nach Formel (2) Seite 64 errechnet sich $\chi^2 = 61,401$. Bei 9 Freiheitsgraden ist die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,01 d. h. eine Zunahme an Spasmophilieerkrankungen bei dem Krankengut der Mainzer Klinik kann statistisch als gesichert gelten. Da Säuglinge mit rachitogener Tetanie oder anderen Krampferscheinungen fast stets, wie bereits besprochen, in die Klinik eingewiesen werden, darf als wahrscheinlich angenommen werden, dass diese Form der Vitamin D-Mangelkrankheit im Einzugsgebiet der Universitäts-Kinderklinik Mainz im genannten Zeitraum zugenommen hat.

Setzt man die obengenannten Zahlen der Spasmophiliepatienten in Beziehung zu der jeweiligen Gesamtzahl der Aufnahmen in den genannten Jahresabschnitten, so ergibt sich ein Anstieg der Erkrankungen von 2,3 ‰ im Jahre 1952/53 auf 10,9 ‰ im Jahre 1961/62. Als Mittelwert für den gesamten Zeitraum von 1953 bis 1962 ergibt sich ein Zahl von 5,1 ‰ und damit eine durchschnittliche Spasmophiliefrequenz, die die in der Münchener Universitäts-Kinderklinik (0,28 ‰) und der Kölner Universitäts-Kinderklinik (3,5 ‰) in den Jahren 1951 bis 1961 registrierte Erkrankungshäufigkeit deutlich übersteigt. (PACHE, KEUTH u. SAIER ¹¹⁰)

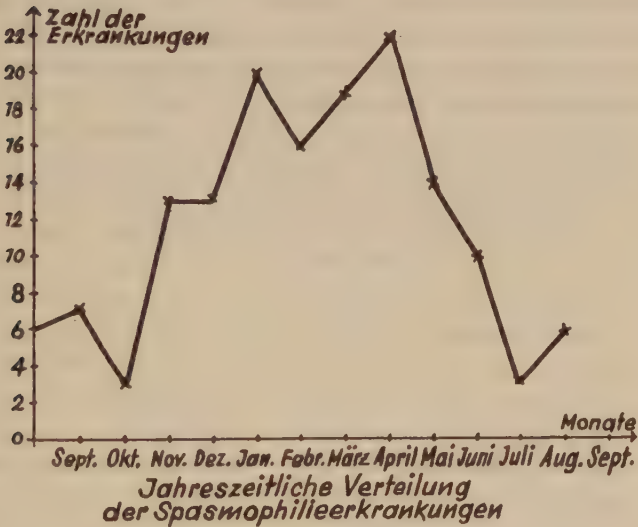
Die Untersuchung der Spasmophiliefrequenz führt also zu zwei Feststellungen:

1. Die durchschnittliche Zahl der Spasmophilieerkrankungen in unserem Einzugsgebiet lag von 1953 bis 1962 verhältnismässig hoch.
2. Es ist eine deutliche Erkrankungszunahme in den letzten Jahren zu verzeichnen.

b) Jahreszeitliche Verteilung

Über die jahreszeitliche Verteilung der Erkrankungsfälle gibt das folgende Bild Auskunft:

Abb. 3



Man sieht die hohen Erkrankungszahlen in der Zeit von Januar bis April und einen starken Rückgang der Erkrankungsziffern in den Spätsommermonaten.

Es ist seit langem beobachtet worden, dass die Erkrankungskurve der Spasmophilie einen Gipfel in den Winter- und Frühjahrsmonaten hat. Diese Hypothese lässt sich an den der Abbildung zugrunde liegenden Zahlen überprüfen. Für den Fall, dass keine Bevorzugung der Jahreszeit vorläge, könnte man mit Recht annehmen, dass in allen Monaten gleich viele Spasmophilien aufträten. Der Erwartungswert für jeden

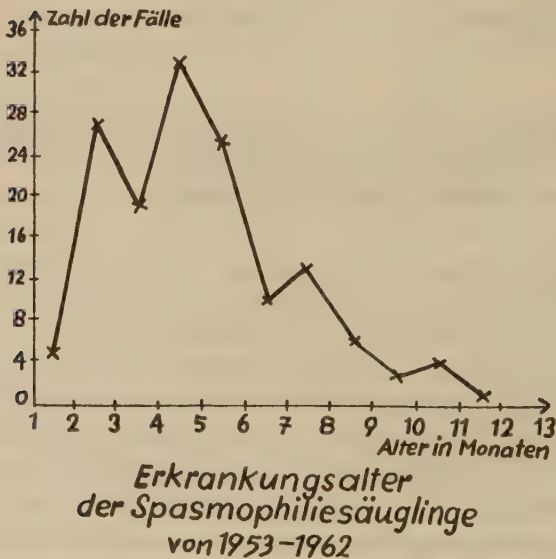
Monat wäre also $E = \frac{146}{12} = 12,16$. Nach Formel (2) errechnet sich $\chi^2 = 37,961$. ($P_0 < 0,01$). Die Hypothese der Gleichverteilung lässt sich somit zurückweisen. Man kann einen jahreszeitlichen Gipfel der Spasmophilie behaupten.

Es lässt sich aber auch von der Kurve ablesen, dass es im Verlaufe des ganzen Jahres, also auch in den Monaten mit starker Sonneneinstrahlung, in unserem Einzugsbereich zu Spasmophilieerkrankungen kam. Es handelt sich also in unserem Gebiet ebensowenig wie etwa in Kiel (ROMINGER u. ROEMER ¹²³) um eine streng saisongebundene Krankheit. Daher dürfte ein genereller Verzicht auf eine Rachitisprophylaxe in den Sommermonaten nicht gerechtfertigt sein.

c) Die Altersverteilung

Das Erkrankungsalter unserer Spasmophiliepatienten ist der nachstehenden Kurve zu entnehmen:

Abb. 4



Man ersieht daraus, dass vor allem das zweite Lebensquartal betroffen wurde. Eine nicht geringe Zahl von Spasmophiliefällen wurde jedoch schon im Laufe des dritten Monats beobachtet, so dass gegenüber dem Häufigkeitsmaximum nach FANCONI u. WALLGREN²⁸ eine Vorverlegung des Kurvengipfels in ein früheres Lebensalter konstatiert werden muss, eine Feststellung, die auch HILBER⁶² und ANDRESEN³ machten.

Falls es sich hierbei um eine echte Vorverlegung der Rachitis in ein geringeres Lebensalter handelte, liesse sie sich im Sinne von HILBER⁶² durch eine mangelhafte pränatale Rachitisprophylaxe infolge unzureichender Vitamin D-Versorgung der Schwangeren erklären. Allerdings wäre bei den heutigen allgemein guten Lebensbedingungen die Ursache nicht mehr bei einer quantitativen Mangelernährung der werdenden Mütter zu suchen, sondern höchstens bei einer durch Werks- oder Gemeinschaftsessen der meist berufstätigen Frauen an Vitaminen verarmten Nahrung, deren Auswirkung durch den dauernden Aufenthalt in den Arbeitsräumen und den sich daraus ergebenden Mangel an Sonnenbestrahlung sicherlich wesentlich verstärkt wird. Denn: "Dieselben Umweltschäden, die den Säugling postnatal zur Rachitis disponieren, erweisen sich sichtlich bereits dann, wenn sie auf die gravide Mutter einwirken, pränatal wegbereitend für die spätere Erkrankung des Kindes. Sie wirken gleichzeitig rachitogen für Mutter und Kind" meint HILBER⁶² (S. 83). Bedenkt man, dass ausserdem die Fähigkeit der Mütter, längere Zeit zu stillen, in den letzten Jahrzehnten bedeutend abgenommen hat, die künstliche Ernährung das Auftreten einer Rachitis aber begünstigt, so wäre aus der Gesamtheit der angegebenen Faktoren ein Ansteigen der Rachitiserkrankungen im frühen Säuglingsalter wohl erklärbar.

Möglicherweise handelt es sich bei der Vorverlegung des Kurvengipfels aber nur um ein scheinbares Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit in den ersten vier

Lebensmonaten. Die absolute Zahl der frühen Spasmo-
philien hat gegenüber den Fällen, die der Angabe von
FANCONI zugrundegelegt sind, wohl eher abgenommen.
Durch die im dritten und vierten Lebensmonat weit
verbreitet einsetzende Rachitisprophylaxe wird je-
doch ein weiteres Ansteigen der Erkrankungshäufig-
keit in den folgenden Monaten verhindert, ja es
kommt vielmehr zu dem auf der Kurve ersichtlichen
deutlichen Abfall der Patientenzahl. Für diese
Deutung der "Vorverlegung" des Kurvengipfels spricht
auch die Beobachtung, dass in der von PACHE und
Mitarb.¹¹⁰ gezeigten Kurve der Altersverteilung bei
den Spasmophiliepatienten die Zahl der Frühspasmo-
philien im Bereich von München, wo prophylaktisch
ein Frühstoss verabreicht wird, im Verhältnis we-
sentlich kleiner ist, als in Köln und bei dem Kran-
kengut unserer Klinik.

d) Die Geschlechtsverteilung

In Tabelle 1 ist die Geschlechtsverteilung der Spas-
mophiliepatienten in den einzelnen Jahren angegeben.

Tabelle 1

Jahr	Knaben	Mädchen	Gesamtzahl
1953	5	2	7
1954	4	2	6
1955	3	3	6
1956	2	3	5
1957	7	7	14
1958	3	6	9
1959	12	5	17
1960	18	8	26
1961	18	6	24
1962	23	9	32
	95	51	146

Von unseren 146 Spasmophiliepatienten waren 95
Knaben und 51 Mädchen. Die Frage, ob die Abweichung
von dem zu erwartenden Verhältnis 1 : 1 auf Zufall

beruhen kann, wurde mit Hilfe des Binomialtests (s. S. 65) überprüft. Nach Formel (4) errechnete sich $Z = 3,559$.

Die beobachteten Zahlen liegen also weit ausserhalb des Zufallbereiches, man kann aufgrund des vorliegenden Materials eine Knabenwendigkeit der Spasmodophilie mit hinreichender Sicherheit behaupten.

Der Anteil der erkrankten Knaben (65%) stimmt überein mit dem Prozentsatz, den EVREUX²⁵ und WINBERG¹⁵⁸ bei ihren Rachitispatienten fanden.

2. Gesamtzahl der Rachitiserkrankungen in den letzten Jahren

Der Vollständigkeit halber sei hier in einer Übersicht die jeweilige Gesamtzahl der aufgenommenen Kinder mit Vitamin D-Mangelsymptomen in den Jahren 1953 bis 1962 angegeben:

Tabelle 2

Jahr	Gesamtzahl der Aufnahmen	Zahl der Rachitiserkrankungen	davon Spasmodophilien
1953	2.717	22	7
1954	2.625	70	6
1955	2.757	35	6
1956	2.941	59	5
1957	2.781	81	14
1958	2.676	66	9
1959	2.654	83	17
1960	2.726	95	26
1961	2.839	84	24
1962	2.790	90	32

Die Gesamtzahl der Erkrankungen weist innerhalb des untersuchten Zeitraums einen leichten Anstieg auf. Er ist, wie aus der Aufstellung hervorgeht, im wesentlichen durch die besprochenen Zunahmen an Spasmodophilieerkrankungen bedingt. Die Zahl der übrigen Vitamin D-Mangelerkrankungen hat sich im angegebenen

Zeitraum nicht erhöht und beträgt im Krankengut der Klinik nur durchschnittlich 1,9 %. Bedenkt man, dass sich bei der von KLINKE⁸⁴ veranstalteten Umfrage 1960 für ausgesprochene Rachitis innerhalb Deutschlands eine Frequenz von "sehr selten" bis 20 %, für Schwachformen von 2 % bis 50 % ergab, so erscheint die Rachitishäufigkeit an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik nicht hoch. Das dürfte seine Ursache in der schon auf Seite 9 besprochenen Tatsache haben, dass die Vitamin D-Mangelerkrankungen mit Ausnahme der rachitogenen Tetanie nur selten als Einweisungsgrund für eine Klinikbehandlung angesehen werden und im allgemeinen, wenn überhaupt, vom Praktiker behandelt werden.

In der folgenden Tabelle haben wir diese Patienten aufgeteilt nach dem Gesichtspunkt, ob die Rachitis bei ihnen einen Einweisungsgrund darstellte oder lediglich einen Nebebefund.

Tabelle 3

Jahr	Rachitis als Einweisungsgrund	Rachitis als Nebebefund	Fragliche Fälle
1953	2	11	2
1954	6	56	2
1955	2	27	-
1956	1	50	3
1957	2	62	3
1958	1	55	1
1959	-	65	1
1960	2	65	2
1961	7	48	5
1962	4	51	3
	27	490	22

Aus ihr ist zu ersehen, wie selten die Rachitis zur Klinikeinweisung führt. Aus ihrer Häufigkeit bei dem Krankengut der Klinik kann man deshalb auch nicht ohne weiteres auf die allgemeine Rachitisfrequenz im Her-

kunftsereich der Patienten schliessen. Es hat daher ungeachtet des gleichbleibend niederen Erkrankungsdurchschnittes an Rachitis sowohl die noch relativ hohe Spasmophiliefrequenz als auch die Zunahme der Spasmophilie in den letzten Jahren sowie die Schwere zahlreicher Rachitisfälle doch die Aufmerksamkeit erneut geweckt.

I. Die Schwere der Erkrankungen

1. Schwere Knochendeformitäten

Der Ansicht mancher Pädiater, dass die Vitamin D-Mangelrachitis als Ursache schwerer Skelettdeformierungen ausgestorben ist (HÄSSLER⁴⁷, PACHE u. Mitarb.¹¹⁰, ROMINGER u. ROEMER¹²³, de RUDDER¹²⁶), kann man leider unter Berücksichtigung des Krankengutes der hiesigen Klinik ebensowenig zustimmen, wie GENZ³⁶, GIERTH-MÜHLEN³⁷, NITSCH¹⁰⁷ und SCHÖNENBERG¹³⁴.

In den Jahren 1953 bis 1962 wurden 53 Kinder mit rachitischen Knochenverbiegungen in der Mainzer Kinderklinik registriert. Es handelt sich um Fälle von Wirbelsäulen-, Brustkorb- und Extremitätendeformierungen. Schädelverformungen, wie Caput natiforme oder Abplattungen sind nicht mitgezählt, da ihnen wohl eher die Bedeutung eines Schönheitsfehlers als die einer beeinträchtigenden und behandlungsbedürftigen Deformität zukommt.

Die Schwere der Knochenveränderungen möchte ich an drei Beispielen aus dem Krankengut des Jahres 1961 zeigen:

Beispiel 1

Bernd M., (Krb1. Nr. 186/61)

Es handelte sich bei dem 8 Monate alten Säugling um das dritte Kind einer beengt wohnenden Familie aus einfachen Verhältnissen. Die Mutter gab an, im vierten Lebensmonat des Kindes den Hausarzt nach Vigantol gefragt zu haben, dieser habe jedoch gemeint, im Gemüße seien genug Vitamine. Das Kind nahm aber erst

in den letzten drei Wochen vor seiner Aufnahme Gemüse. In die Sonne wurde es nicht gestellt, es lag aber im Wagen vor der Tür oder am offenen Fenster. Die Knochenverbiegungen der Unterschenkel bemerkte die Mutter erst eine Woche vor Einweisung des Kindes, den abgeplatteten Schädel schon früher; der sei aber bei den älteren Geschwistern "genauso" gewesen.

Bei dem Kinde fanden sich, wie das Bild zeigt, starke Verbiegungen besonders der unteren Extremitäten nach medial, Rosenkranz, Marfan'sches Zeichen, Glockenthorax, Craniotabes und Flachkopf mit vorspringenden Stirnhöckern. Da durch Beingips nur eine ungenügende Geradstellung des distalen Drittels der Unterschenkel zu erreichen war, wurde das Kind nach Vigantolbehandlung zunächst nach Hause entlassen. Eine chirurgische Korrektur wurde in Aussicht genommen.

Abb. 5



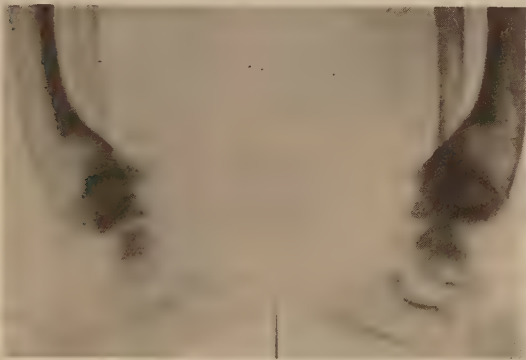
Beispiel 2

Michael S. (Krb1. Nr. 28/61)

Das 1 Jahr und 7 Monate alte Kind hatte mit fünf Wochen einen öligen Vigantolstoss bekommen. Es soll schon mit vier Monaten gesessen haben, aber erst wenige Monate vor der Einweisung war der Tante aufgefallen, dass es noch nicht aufstand. Knochenverbiegungen wurden nicht bemerkt.

Der Befund ergab aufgetriebene Unterarme und Unterschenkel, nach lateral abgewinkelte Handgelenke, einen deutlichen Rosenkranz und schwere Knochenverbiegungen an den Beinen, die nur noch operativ zu bessern waren.

Abb. 6



Beispiel 3

Reinhold K. (Krb1. Nr. 2386/61)

Das Kind Reinhold K. kam im Alter von 17 Monaten mit einer extrem schweren Rachitis zur Aufnahme. Es fanden sich zahlreiche Frakturen an Rippen und Extremitäten, denen kein adäquates Trauma vorausgegangen war (s. Abb. 7).

Das Kind hat sich in vielmonatlicher Behandlung unter normaler Vitamin D-Dosierung schliesslich völlig altersgemäss entwickelt.

Abb. 7



Diese wenigen aus dem Jahre 1961 stammenden Beispiele sollen zeigen, dass die Rachitis zum Teil in ihre alte Erscheinungsform zurückgekehrt ist und auch als Ursache schwerer Knochendeformitäten im Einzugsgebiet der Mainzer Universitäts-Kinderklinik noch weiter bekämpft werden muss.

2. Rachitis als Wegbereiter schwerer Infekte.

Aus den vorhergehenden Abschnitten ist ersichtlich, dass die Rachitis sowohl als Ursache von Skelettdeformierungen als auch in Form der selbst heute unter Umständen noch lebensbedrohlichen Spasmophilie nach wie vor Bedeutung besitzt.

Es soll nunmehr gezeigt werden, dass im letzten Jahr noch andere schwere Folgen des Vitamin D-Mangels bei dem Krankengut der Mainzer Klinik festgestellt werden mussten.

Der Winter 1962/63 war auch in Mainz und Umgebung ungewöhnlich lang und kalt. Die Bevölkerung machte im Durchschnitt mehr grippale Infekte und Erkältungskrankheiten durch, als in anderen Jahren. Dem entsprechend war auch die Zahl der Grippeerkrankungen bei Säuglingen, die in die Klinik eingewiesen wurden, im letzten Winter sehr gross mit zum Teil recht schweren Verläufen.

Es wurden in den Monaten Dezember 1962 bis März 1963 insgesamt 95 Säuglinge im Alter von zwei bis zwölf Monaten erfasst, die wegen eines grippalen Infektes mit oder ohne Lungenkomplikationen zur Aufnahme kamen. Es handelte sich dabei durchweg zumindest um mittelschwere Erkrankungen, da alle leichteren Infekte aus Platzgründen abgewiesen werden mussten.

Unter diesen 95 Erkrankungsfällen wurden 38 als "schwer" klassifiziert. Hierbei handelte es sich ausschliesslich um Erkrankungen, die zu Beginn oder im weiteren Verlauf einen direkt lebensbedrohlichen Charakter durch Kreislaufversagen, schwerste Cyanose oder cerebrale Komplikationen aufwiesen bzw. annahmen oder durch ganz ungewöhnliche Hartnäckigkeit oder Recidivierungstendenz ausgezeichnet waren.

Von diesen 38 als schwer bezeichneten Erkrankungen waren 17, d. h. etwa 45 %, mit einer floriden Rachitis kombiniert, während der Anteil der Rachitis an den 57 mittelschweren Erkrankungen nur 8 Fälle, d.h. nur 14 % betrug.

Mit dem χ^2 -Verfahren im Vierfelderschema wurde die Hypothese überprüft, dass die schwere Grippe gehäuft bei rachitischen Kindern zu finden war.

Tabelle 4

	Schwere Grippe	Mittelschwere Grippe	Gesamtzahl
Rachitis	17	8	25
keine Rachitis	21	49	70
Gesamtzahl	38	57	95

Nach Formel (3) errechnete sich $\chi^2 = 8,915$. Dieser Wert ist signifikant. Ein Zusammenhang zwischen einer rachitischen Grundkrankheit und der schweren Verlaufsform des grippalen Infektes ist damit gesichert.

Eine weitere Frage war, ob auch heute noch eine höhere Letalität bei rachitiskranken Kindern mit grippalen Infektionen zu verzeichnen ist. Von den 25 Kindern, deren grippale Erkrankungen mit einer floriden Rachitis kombiniert waren, starben trotz aller therapeutischer Bemühungen 3 (12 %), von den übrigen 70 Grippeerkrankungen im Säuglingsalter ohne begleitende Rachitis nur 2 (2,8 %).

Tabelle 5

	Überlebende	Verstorbene	Gesamtzahl
Grippe und Rachitis	22	3	25
Grippe ohne Rachitis	68	2	70
Gesamt- zahl	90	5	95

Aus dem Vierfelderschema errechnet sich $\chi^2 = 5,194$. Dieses Ergebnis ist zwar nicht statistisch signifikant, liegt aber doch im Bereich des Auffälligen ($P_0 < 0,05$).

Die hier angegebenen Zahlen lassen also darauf schließen, dass bei den vorliegenden Grippeerkrankungen die Rachitis sich als "Schrittmacher" im klassischen Sinne für die schwere Verlaufsform der Infekte erwiesen hat. Zweifellos wäre ihre Auswirkung ohne die moderne antibiotische Therapie noch viel verhängnisvoller gewesen, aber auch die vorliegenden Vergleichszahlen

beweisen den ernsten Krankheitswert, den die Rachitis als resistenzmindernde Erkrankung noch jetzt besitzt.

Beispiel 4

Kunigunde K. (Krb1. Nr. 135/62)

Als Beispiel soll der fast lehrbuchmässige Sektionsbefund eines Kleinkindes abgebildet werden, das mit einer extrem schweren Rachitis mit begleitendem Infekt in der hiesigen Kinderklinik 1962 zur Aufnahme kam. Es verstarb trotz aller Bemühungen an einer gar nicht einmal sehr ausgedehnten Bronchopneumonie. (Es handelte sich um das Geschwisterkind des auf Seite 21 angeführten Patienten Reinhold K.)

Abb. 8



III. Die Ursachen

In den vorangegangenen Kapiteln ist die Rachitis-situation sowohl zahlenmässig als auch in Bezug auf die Schwere der Fälle an dem Krankengut der Mainzer Universitäts-Kinderklinik dargelegt worden. Die Ergebnisse weisen eine Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Angaben aus der Literatur (s. S. 7) auf. Diese Tatsache legt den Gedanken nahe, dass innerhalb der letzten zehn Jahre ein oder mehrere rachitisfördernde Faktoren sich verstärkt haben oder neu

aufgetreten sind, die für den verzeichneten Anstieg und die gemeldeten Fälle schwerer Rachitis in einer Zeit allgemeinen wirtschaftlichen und sozialen Aufschwunges verantwortlich sind.

1. Veränderungen des Strahlenklimas

Als eine dieser Ursachen wird in den letzten Jahren vor allem die durch zunehmende Luftverschmutzung entstehende Armut an ultravioletten Strahlen unter den Dunst- und Nebelhüllen der Städte und Industriegebiete von vielen Autoren genannt.

So wurde auf der Tagung des Zentralverbandes der Ärzte für Naturheilverfahren von FAERBER, HOFFMANN u. SCHMITZ²⁶ in Bochum im März 1963 festgestellt, dass im "grauen" Oberhausen 15,1 % aller Säuglinge Rachitissymptome zeigten, während in den benachbarten Landkreisen Empel, Rees und Geldern, in denen die Niederschlagsmenge der luftverunreinigenden Substanzen nur 18 % der in Oberhausen gemessenen Werte betrug, bei gleicher Ernährung und Prophylaxe nur eine Frequenz von 7,6 % zu verzeichnen war, ein immerhin beachtlicher Unterschied. Auch KÜSTER⁸⁹ hob die Bedeutung der Luftverschmutzung hervor, die allzu viele ultraviolette Strahlen absorbiere und sprach sich in Aachen für eine erhöhte Vitamin D-Gabe an die Kinder des Ruhrgebietes aus. BAETGEN⁷ hält die durch Industrierauch, Flugzeugabgase, Bodennebel und Verbrennungsabgase hervorgerufene Dunstglocke über dem gesamten Rhein-Main-Gebiet zwischen Mainz und Offenbach für wesentlich mitbeteiligt am gehäuften Auftreten der Craniotabes seiner Patienten.

Da aber weder in Mainz noch in einer der genannten Städte entsprechende Meßstationen vorliegen, lassen sich keine exakten Angaben über die Wirkung der jeweiligen örtlichen "Strahlungsfilter" machen.

Nach MEYER und SEITZ¹⁰¹ (S. 86) beträgt die Strahlenabschwächung über den Städten mittags 20 % der Strahlen aller Wellenlängen und steigt mit sinkendem Son-

nenstand wesentlich an. Dabei werden die kurzwelligen Bezirke ungleich stärker durch atmosphärische Trübungen verringert als die langwelligen Bereiche. Nun liegen gerade in diesem "Abfallgebiet" um 300 m μ die spektralen Wirkungskurven einiger biologisch wichtiger photochemischer Prozesse, so auch die der Umwandlung des Provitamins in das antirachitisch wirksame Vitamin D. (Bei bestrahlten Ratten lag die maximale Heilwirkung der UV-Strahlen bei 260 bis 290 m μ , oberhalb 310 m μ ergab sich praktisch keine Heilwirkung mehr (MEYER u. SEITZ ¹⁰¹, S. 275).

Die Dunst- und Nebelhauben könnten also sehr wohl durch Verminderung der UV-Strahlen von Einfluss auf die Frequenz der Vitamin D-Mangelerkrankungen sein.

Um festzustellen, ob sich bei dem hiesigen Krankengut ein Zusammenhang zwischen der Herkunft aus städtischem oder ländlichem Bereich und dem Auftreten der rachitogenen Tetanie nachweisen lässt, wurden auf der anliegenden Karte die 146 Spasmophiliepatienten ihrer Herkunft nach eingetragen.

Für Kinder, die aus dem Stadt- und Vorstadtbereich von Mainz stammten, wurde der besseren Übersicht halber die Farbe Grün gewählt.

Wie zu ersehen ist, entfallen auf unser Stadtgebiet insgesamt 26 Fälle, also etwa 18 % der Gesamtzahl.

Weitere Erkrankungsschwerpunkte liegen in den Städten Kaiserslautern, Alzey, Rüsselsheim und Wiesbaden.

Daneben stammt aber eine grosse Zahl der Patienten aus zum Teil weit abliegenden ländlichen Gebieten und Kleinstädten.

Die Herkunft von zwei Patienten konnte nicht eingetragen werden, da ihr Wohnort (Karlshausen und Erlenbach) ausserhalb des gezeigten Kartenabschnittes liegt.

Die Herkunft der Spasmophiliepatienten



● Patienten aus dem Stadtgebiet Mainz (26)

● Patienten aus sonstigen Orten (118)

Wir haben diese Herkunftsverteilung mit der von 427 Kontrollpatienten verglichen. (Diese 427 Patienten wurden folgendermassen ausgewählt: Aus den Jahren 1953 - 1962 wurden bei den ungeraden Jahrgängen jeweils die aufgenommenen Kinder von 36 Tagen, bei den geraden Jahrgängen die von 37 Tagen, soweit sie den Buchstaben A - E angehörten und jünger als fünf Jahre waren, gezählt. Dabei wurde der genannte Zeitraum in jedem Jahr verschoben, d. h. 1953 wurden die Aufnahmen von 1. I. bis 5. II. erfasst, 1954 die vom 6. II. bis 14. III. usw.)

Tabelle 6

Herkunft der Patienten

Herkunft	Spasmophilie- patienten			Kontrollpatienten		
	1953-59	1960-62		1953-59	1960-62	
Mainz	12	14	(26)	69	33	(102)
Rüssels- heim	3	1	(4)	6	1	(7)
Gustavs- burg	2	3	(5)	5	-	(5)
Alzey	4	5	(9)	8	1	(9)
Bad Kreuz- nach	1	3	(4)	4	2	(6)
Kaisers- lautern	6	2	(8)	12	-	(12)
Wiesbaden	4	3	(7)	25	5	(30)
	32	31	(63)	129	42	(171)
Sonstige Orte	32	51	(83)	185	71	(256)
Gesamt	64	82	(146)	314	113	(427)

Tabelle 6 stellt die Spasmophiliepatienten und die Kontrollpatienten einander in Bezug auf die geographische Herkunft gegenüber. Es wurden nur die Orte gesondert aufgeführt, aus denen 4 oder mehr Spasmophiliepatienten kamen.

Es war in diesem Zusammenhang vor allem die Frage von Interesse, ob die Spasmophiliepatienten häufiger aus Städten kamen als Patienten mit anderen Erkrankungen. Um diese Frage zu überprüfen, wurde die Tabelle 6 in ein Vierfelderschema zusammengefasst.

Tabelle 7

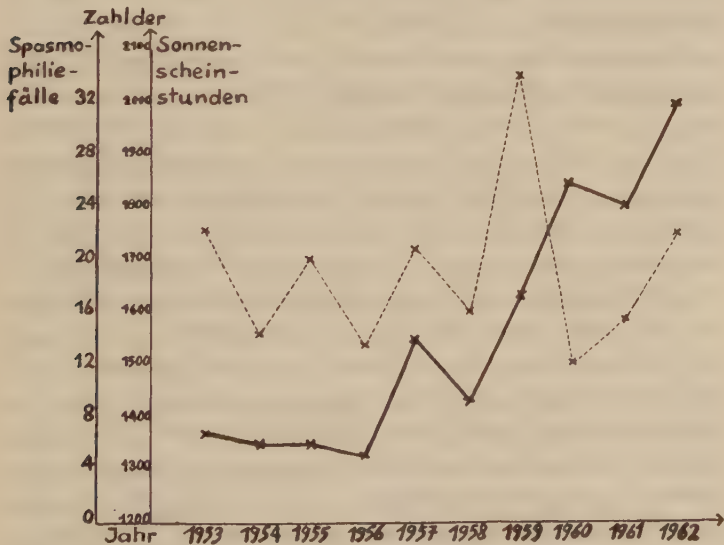
Herkunft	Spasmophilie- patienten	Vergleichs- patienten	Gesamt- zahl
Aus den Städten (s.Tab.6)	63	171	234
Aus son- stigen Orten	83	256	339
Gesamt- zahl	146	427	573

Es errechnet sich nach Formel (3) Seite 65 $\chi^2 = 0,309$. Dieser Wert liegt weit im Zufallsbereich d. h. man kann keinen Unterschied in der Herkunft der Spasmophilie- und der Vergleichspatienten feststellen. Aus dem vorliegenden Material lässt sich also nicht nachweisen, dass die Lebensbedingungen in den Städten das Auftreten einer rachitogenen Tetanie begünstigen. Allerdings muss in Erwägung gezogen werden, dass möglicherweise eine grundsätzlich bestehende, etwa durch UV-Mangel bedingte, grössere Erkrankungsbereitschaft der Säuglinge in Städten durch eine gleichzeitig vorhandene besser geleitete Prophylaxe wieder ausgeglichen wird und so in der Zahl der manifesten Erkrankungen nicht in Erscheinung tritt.

Die verzeichnete Zunahme der rachitogenen Tetanie lässt sich in unserem Bereich jedenfalls kaum auf eine steigende UV-Verarmung infolge steigender Luftverunreinigungen zurückführen, denn dann hätte der Anteil der Spasmophiliepatienten aus den angeführten Städten in den letzten Jahren entsprechend ansteigen müssen.

Um der Frage nachzugehen, ob die Zunahme der rachitogenen Tetanie auf einem anders bedingten steigenden Mangel an natürlicher UV-Strahlung beruhen könnte, verglichen wir die Kurve der Sonnenscheindauer im Herkunftsbereich der Patienten in den Jahren 1953 - 1962 mit der Häufigkeitskurve der in diesen Jahren von uns registrierten Spasmophiliepatienten. Dazu wurde das Mittel aus den vom Zentralamt des Deutschen Wetterdienstes in Offenbach registrierten Werten der Sonnenscheindauer ^{14a} für Wiesbaden-Süd, Alzey, Berus, Deuselberg, Frankfurt-Flughafen, Kaiserslautern-Dansenbach und Bad Kreuznach in den einzelnen Jahren gebildet und für die nachstehende Kurve verwendet.

Abb. 10



-----Sonnenscheindauer und —Spasmophiliefrequenz

Es ist keine direkte Abhängigkeit zwischen der jährlichen Sonnenscheindauer und der Zahl der Ra-

chitiserkrankungen abzulesen. Man hätte doch bei der ungewöhnlich starken Besonnung im Jahre 1959 eine spürbare Wirkung erwarten können, vorausgesetzt natürlich, dass die Säuglinge der Bestrahlung ausgesetzt wurden, was zum Teil sicher der Hitze wegen unterblieben ist. Auch die Untersuchungen von SCHALL u. CRÜSEMANN ¹³⁰ ergaben, dass die Auswirkung der für Bremen ungewöhnlich hohen mittleren Sonnenscheindauer im Jahre 1959 nicht so deutlich war, wie man angenommen hatte. (Die Differenz betrug nur 1,1 %)

Die vorangegangenen Untersuchungen an dem Krankengut der Mainzer Universitäts-Kinderklinik geben also keinen Anhalt dafür, dass die Zunahme der Vitamin D-Mangelerkrankungen in einer Veränderung des Strahlenklimas ihre Ursache hat.

2. Die Ernährung

Als weiterer exogener rachitogener Faktor soll die Ernährung besprochen werden.

Bekanntlich ist das Verhältnis, in dem Calcium und Phosphat in der Nahrung angeboten werden, am wesentlichsten. Nach AEBI ¹ liegt der Quotient Ca:P in einer optimalen Nahrung etwa bei 1,5 - 2. Jede Abweichung davon erhöht die Rachitisanfälligkeit. Bei Frauenmilch ist dieses Optimum gegeben, während der Wert bei Kuhmilch um 1,3 liegt (147).

Die Beobachtung, dass schwere Grade von Rachitis bei Brustkindern seltener auftraten als bei künstlich ernährten Säuglingen, führte anfangs zu der Annahme, dass die natürliche Nahrung das Kind weitgehend vor Rachitis schütze und eine besondere Prophylaxe unnötig mache. SANO u. Mitarb. ¹²⁸ konnten auf dem 10. Internationalen Kongress für Kinderheilkunde in Lissabon im September 1962 sogar von zahlreichen Fällen einer chronischen D-Hypervitaminose bei Kindern, die ausschliesslich mit Frauenmilch ernährt worden waren, berichten, so dass der Gedanke nahe lag, eine Vitaminverabreichung beim

Brustkind könne leicht Schäden hervorrufen.

Demgegenüber hat eine Reihe von Autoren jedoch inzwischen recht häufig Rachitis bei Brustkindern festgestellt. So fand SIMON ¹³⁸ bei 55 voll gestillten Kindern 18 mal schwere oder mittelschwere Rachitis. ROMINGER u. ROEMER ¹²³ sahen bei Säuglingen, die bis zum Ende des ersten Trimenons gestillt worden waren, in 16,8 %, bei solchen, die bis zum 6. Monat gestillt worden waren, in 15,9 % eine Rachitis. HELLBRÜGGE ⁵⁸ musste bei 33 % seiner voll gestillten Patienten eine Rachitis konstatieren und auch LELONG u. Mitarb. ⁹³, EVREUX ²⁵, ANDRESEN ³ und BERTHOLD u. SCHULTZE ⁹ konnten nicht feststellen, dass das Stillen die Säuglinge in erhöhtem Masse vor Rachitis schützt. ANDRESEN beobachtete sogar, dass die meisten rachitischen Kinder länger gestillt worden waren als die, die von Rachitis frei geblieben waren. Auch bei unserem Krankengut trat in einzelnen Fällen trotz verhältnismässig langer Stillzeit Rachitis auf.

Diese Beobachtungen dürften ihre Erklärung zum Teil in dem unterschiedlichen Vitamin D-Gehalt der Frauenmilch finden. Das Kolostrum enthält nach Untersuchungen von GUGGISBERG ⁴⁶ im Sommer bedeutende Mengen Vitamin D, im Winter dagegen keines. In der Frauenmilch fand MÜLLER ¹⁰⁴ im Sommer 6,2 I E/100 g, im Winter 5,9 I E/100 g Vitamin D.

Es gelang GUGGISBERG durch Bestrahlung der Wöchnerinnen bzw. Vigantolverabreichung nach der Entbindung, den Vitamin D-Gehalt der Milch wesentlich zu erhöhen und damit zu beweisen, dass er in seiner Höhe von exogenen Faktoren abhängig ist.

So ist anzunehmen, dass die Frauenmilch trotz des optimal ausgewogenen Mineralstoffangebotes und ihres günstigen Einflusses auf die Calciumresorption im Darm aufgrund der sauren Stuhlreaktion in vielen Fällen durch ungenügendes Vitamin D-Angebot das Auftreten einer Rachitis nicht zu verhindern vermag.

Demnach trüge also nicht nur die insgesamt in den letzten Jahrzehnten zurückgegangene Stilldauer (HILBER ⁶²) zur Erhöhung der Rachitisgefahr bei, sondern zusätzlich eine Vitaminverarmung der Brustnahrung. Möglicherweise ist auch die im Abschnitt I 1 c besprochene Vorverlegung des Erkrankungsalters dadurch mitbedingt, dass das Kolostrum heute vielfach Vitamin D-arm ist und dem jungen Säugling nicht mehr so viel Schutz gibt wie früher.

Da kaum eine Aussicht besteht, Ernährung und Lebensweise der werdenden und jungen Mütter ausreichend zu beeinflussen, bleibt beim Brustkind nur die Möglichkeit einer indirekten Rachitisprophylaxe auf dem Wege einer Schutzstoffverabreichung an die Mutter (KILIAN ⁸³) oder eine Einbeziehung der natürlich ernährten Kinder in die allgemeine medikamentöse Rachitisprophylaxe.

Bei den künstlich ernährten Säuglingen mag die zunehmende Stallfütterung der Kühe einen Einfluss auf die Rachitisfrequenz haben. Die Sommermilch enthält bis zu 400 I E/l, die Wintermilch dagegen kein Vitamin D (MÜLLER ¹⁰⁴). Bei Stallhaltung dürfte der Prozentsatz an aktiviertem Provitamin auch bei der Sommermilch entsprechend gering sein, ein Umstand, der bei der ungünstigen Zusammensetzung der Kuhmilch für das Kind besonders ins Gewicht fällt.

Soweit die zum Teil lückenhaften oder unsicheren Angaben von seiten der Pflegepersonen der hiesigen Rachitispatienten es zuließen, haben wir nach einem weiteren rachitogenen Faktor in der Säuglingsernährung gesucht. Es darf jedoch, ohne ins einzelne zu gehen, festgestellt werden, dass bei den erkrankten Kindern weder eine besondere Häufung von bestimmten Milcharten oder -konzentrationen, noch von Nährmitteln (z. B. Haferflocken oder Mehlen, deren Phyttingehalt die Phosphatresorption beeinträchtigen und somit die Rachitisentstehung fördern

soll (30, 60, 43, 147) oder ein deutlicher Mangel an Zusatznahrung zu finden war.

Wie stark sich die Aufhebung der Milch-bzw. Nährmittelvitaminisierung auf die neuerliche Zunahme der Rachitis ausgewirkt haben könnte, ist wegen mangelnder exakter Unterlagen nicht zu beurteilen.

3. Endogene Ursachen

Überlegen wir, welche Ursachen noch zu einer Zunahme an Rachitiserkrankungen geführt haben könnten!

Dass endogene, erbliche Faktoren für den Ausbruch der Rachitis mit verantwortlich sind, ist lange bekannt. Dafür sprechen das Vorhandensein von Rachitikerfamilien und die Ergebnisse der Zwillingsforschung (v. VERSCHUER ¹⁵³ und LEHMANN u. Mitarb. ^{91, 92}).

Es gibt sogar Hinweise dafür, dass die Form der Rachitis bzw. ihre jeweilige Manifestation erblich fixiert ist (GLANZMANN ³⁸ und ZIESCH ¹⁶¹).

Es darf andererseits angenommen werden, dass ein bestimmter Prozentsatz aller Säuglinge Vitamin D-Mangel resistent ist, das heisst, er braucht, eine adäquate Menge von Calcium und Phosphor vorausgesetzt, kein exogenes Vitamin D (FOLLIS u. Mitarb. ³², HOUEY ⁷³).

Zum Beispiel blieben nach einem Bericht von SCHALL u. CRÜSEMANN ¹³⁰ in einem Bremer Säuglingsheim 50 % der Kinder r a c h i t i s f r e i, obgleich keinerlei medikamentöse Rachitisprophylaxe betrieben worden war. 20 % der Kinder wiesen ausser einer Craniotabes noch röntgenologische und serologische Zeichen einer Rachitis auf. (Alle Kinder waren regelmässig ins Freie gekommen.) Da auch bei 20 % der Frühgeborenen trotz einer täglichen Verabreichung von 500 I E Vitamin D nach drei Monaten eine Craniotabes auftrat, gelangten die Autoren zu dem Schluss, dass die Zahl der idiopathisch rachitisgefährdeten Kinder um den Wert von 20 % herum liegen müsste. Auch ROMINGER ¹²² schätzt aufgrund der langjährigen Erfahrung bei seinem Beobachtungsgut in und um Kiel die Rachitisdisposition auf 20 bis 25 %.

Abkömmlinge besonders rachitisprädestinierter Familien sind zur Krankheitsverhütung natürlich auf wesentlich höhere Mengen Vitamin D angewiesen als endogen rachitisunempfindliche Säuglinge.

Bedenkt man nun, in welch hohem Prozentsatz die rachitischen Erkrankungen früher den Patienten direkt oder indirekt (durch Folgen der Verkrüppelung und Herabsetzung der Widerstandskraft) zum Tode führten oder aufgrund der Missgestaltung von der Fortpflanzung ausschlossen, so erweist sich die Rachitis als selektiver Faktor bei der Vererbung des Vitamin D-Bedarfes der Nachkommen.

Wir können annehmen, dass jahrtausendelang Vitamin D-Mangel empfindliche Individuen durch die Krankheit ausgemerzt bzw. an der Weitervererbung ihrer Eigenschaften gehindert worden sind, wenn nicht besonders günstige Umweltverhältnisse - z. B. starke Vitamin D-Zufuhr, wie bei den Eskimos, oder intensive Sonnenbestrahlung, wie im Hochgebirge oder bei den äquatorialen Völkern, - sie vor Ausmerzung schützten. (Dass es sich bei den Negern nur um diesen exogenen Schutzfaktor handelt, wird durch das gehäufte Auftreten schwerer Rachitis bei Negersäuglingen, die in gemässigtem Klima aufwachsen (56) und durch deren erhöhten Vitamin D-Bedarf (34, 125) bewiesen.)

Diese natürliche Selektion besonders rachitisgefährdeter Individuen ist durch die Einführung der Rachitisprophylaxe eingeschränkt worden. Durch Bestrahlung bzw. Vitamingaben konnten seit etwa 30 Jahren, das heisst, seit einer Generation, Menschen aufwachsen, die vorher der Krankheit anheim gefallen wären. Es ist daher denkbar, dass durch ihre Nachkommen der Prozentsatz der sehr Vitamin D-Mangel empfindlichen Säuglinge in der jetzigen Generation erhöht worden ist - zumal der Erbgang dominant zu sein scheint (ZIESCH ¹⁶¹) - und ein gesteigertes Auftreten der Rachitis bei gleichen exogenen Verhältnissen bedingt wird. (FRIEDERISZICK ³⁵)

Das vorliegende Material ist allerdings für eine Nachprüfung dieser Hypothese nicht geeignet.

4. Die Unzulänglichkeit der Rachitisprophylaxe

a) Die Prophylaxe bei den Spasmophiliepatienten

Bezüglich der Rachitisprophylaxe ergab sich bei den 146 an Spasmophilie leidenden Patienten in 119 Fällen, dass die Kinder bis zum Beginn ihrer Erkrankung niemals ein Vitamin D-Präparat bekommen hatten (bei dieser Angabe sind Verabreichungen, die nach Beginn der Erkrankung, aber etwa noch kurz vor Aufnahme in die Klinik stattgefunden haben, nicht berücksichtigt; in diesen Fällen handelte es sich ja nicht mehr um "Prophylaxe", sondern bestenfalls um beginnende, allerdings noch kaum wirksam gewordene Therapie). Bei 7 weiteren Spasmophiliekindern waren die anamnestischen Angaben so unsicher oder widersprüchlich (z. B. verschiedene Aussagen von Mutter und Grossmutter), dass sie in Bezug auf das Fehlen einer wirksamen Prophylaxe wohl den 119 Kindern zugerechnet werden dürfen. In 20 Fällen wurde angegeben, dass ein Vigantolstoss, in Einzelfällen sogar mehr als ein Stoss, verabreicht worden war.

Tabelle 8
Rachitisprophylaxe
bei den 146 Spasmophiliepatienten

Zahl der Kinder	Art der Prophylaxe	%
119	keine Prophylaxe	81
7	(unverwertbare Angaben)	5
20	1 Stoss Vitamin D oder mehr	14
146		100

Bei 146 nichtrachitischen Vergleichskindern fanden sich folgende Angaben über die Rachitisprophylaxe:

Tabelle 9
Rachitisprophylaxe
bei 146 Vergleichspatienten

Zahl der Kinder	Art der Prophylaxe	%
18	keine Prophylaxe	12
7	(unverwertbare An- gaben)	5
121	1 Stoss Vitamin D oder mehr	83
146		100

Die Vergleichskinder wurden in genau mit den Spasmophiliepatienten übereinstimmendem Zahlenanteil den Aufnahmen der Jahre 1953 - 1962 entnommen. Ihre Altersverteilung entsprach der der Spasmophiliepatienten.

Tabelle 10

Alter	Spasmophilie- patienten	Vergleichs- patienten
1 Monat	5	5
2 Monate	27	25
3 Monate	18	20
4 Monate	33	31
5 Monate	25	24
6 Monate	10	11
7 Monate	13	13
8 Monate	6	6
9 Monate	3	4
10 Monate	4	5
11 Monate	2	2
	146	146

$$\chi^2 = 0,560$$

$$P_0 > 0,50$$

Nachdem ausgeschlossen worden war, dass sich die Spasmophiliepatienten und die Kontrollfälle hinsichtlich des Alters statistisch fassbar unterscheiden, konnte überprüft werden, ob die Vigantolprophylaxe einen Einfluss auf das Zustandekommen der

Tetanie hatte. Das Material wurde dazu in einem Vierfelderschema zusammengefasst:

Tabelle 11
Der Einfluss der Rachitisprophylaxe

	Kinder ohne Prophylaxe	Kinder mit 1 Vit.D-Stoss oder mehr	Gesamt- zahl
Kinder mit Spasmophilie	119	20	139
Vergleichs- kinder ohne Spasmophilie	18	121	139
Gesamtzahl	137	141	278

χ^2 errechnete sich nach der Formel (3) zu 143,914. Dieser Wert liegt weit ausserhalb des Zufallsbereiches. Man kann daher mit Sicherheit aussagen, dass die Vigantolprophylaxe von grundsätzlicher Bedeutung für die Verhütung der rachitogenen Tetanie war. Der Anteil der Säuglinge, die trotz Prophylaxe Symptome einer rachitogenen Tetanie aufwiesen, ist etwa vergleichbar mit dem Wert, den ROMINGER und SCHALL (s.o.) für die erbliche Rachitidisdisposition angenommen haben und dürfte durch den besonders hohen Vitamin D-Bedarf dieser Kinder erklärbar sein. Es ist jedoch zu bemerken, dass keines der Kinder eine sicher und in ausreichender Höhe durchgeführte Dauerprophylaxe erhalten hatte.

b) Ursachen für die mangelnde Prophylaxe

α) Arbeitsüberlastung und Nachlässigkeit der Mütter. Bei der Überlegung, auf welchen Ursachen die fehlenden Vitamin D-Gaben bei den im vorigen Abschnitt besprochenen Säuglingen mit Spasmophilie nach 30 Jahren Rachitisprophylaxe beruhen könnten, fiel auf, dass es sich nur bei 20,1 % um e r s t e Kinder handelte, bei denen mangelnde Erfahrung und Aufklärung der Mütter eine naheliegende Erklärung ergeben hätten.

Tabelle 12

In 24 Fällen war der Patient das 1. Kind der Mutter									
"	44	"	"	"	"	"	2. Kind	"	"
"	20	"	"	"	"	"	3. Kind	"	"
"	15	"	"	"	"	"	4. Kind	"	"
"	5	"	"	"	"	"	5. Kind	"	"
"	7	"	"	"	"	"	6. Kind	"	"
"	2	"	"	"	"	"	7. Kind	"	"
"	1	"	"	"	"	"	8. Kind	"	"
"	1	"	"	"	"	"	9. oder		
							weitere Kind	"	"

119

Wie aus der hier wiedergegebenen Aufstellung zu ersehen ist, handelte es sich sogar annähernd bei der Hälfte der Patienten (bei 43 %) um das 3. bis 10. Kind. Es dürfte sich daher in der Mehrzahl der Fälle weniger um eine Unkenntnis der Mutter bezüglich der Rachitisprophylaxe (nur eine Mutter gab an, nicht zu wissen, was "Vigantol" sei) oder zumindest der Empfehlung, die Mütterberatung aufzusuchen, handeln, als um Nachlässigkeit und Arbeitsüberlastung der vielfach in finanziell bescheidenen Verhältnissen lebenden kinderreichen Mütter.

Es wurde untersucht, ob in den Familien, in denen keine Rachitisprophylaxe bei den Säuglingen durchgeführt worden war, ein grösserer Kinderreichtum vorlag, als er bei der Bevölkerung von Rheinland-Pfalz allgemein üblich ist.

Um vergleichbare Zahlen zu bekommen, musste zunächst festgestellt werden, das wievielte ehelich lebendgeborene Kind unser jeweiliger Patient war. Dabei ergab sich, dass es sich bei 8 der 119 Spasmophiliepatienten um uneheliche oder aussereheliche Kinder handelte. (Dies stimmt mit dem Erwartungswert aus der Normalbevölkerung überein $\chi^2 = 0,236$.) Die restlichen 111 Säuglinge verteilen sich wie folgt:

Tabelle 13

Von den Spasmo- philiepatienten waren			Von den Geburten in Rheinl.-Pfalz 1960 waren	
1. Kind	24	21,6 %	242*	39,8 %
2. Kind	39	35,2 %	181*	29,8 %
3. Kind	20	18,0 %	96*	15,8 %
4. Kind	14	12,6 %	46*	7,6 %
5. Kind	4	3,6 %	21*	3,4 %
6. Kind	6	5,4 %	11*	1,8 %
7. Kind	2	3,6 %	5*	1,8 %
8. Kind	1		3*	
9. und wei- teres Kind	1		3*	
111		100,0 %	608	100,0 %

*) um 2 Stellen gekürzt

Es wurde wieder eine Homogenitätsprüfung mit dem χ^2 -Verfahren durchgeführt. $\chi^2 = 24,566$. Bei 8 Freiheitsgraden ist die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,01, d. h. man kann feststellen, dass bei unseren Spasmophiliepatienten die Familien kinderreicher waren als bei der durchschnittlichen Bevölkerung von Rheinland-Pfalz.

Es darf daher auf eine überdurchschnittliche Arbeitsbelastung der Mütter unserer Patienten geschlossen werden, die wohl mit zur Vernachlässigung der Rachitisprophylaxe führte (so erklärte z. B. eine Mutter, dass sie nicht in die Mütterberatung gehen könne, weil sie ja die anderen Kinder in der Zeit dann unbeaufsichtigt hätte); andererseits ist daran zu denken, dass eine grosse Kinderzahl mitunter als Zeichen einer Indolenz der Eltern gegenüber den Bedürfnissen ihrer Nachkommen gewertet werden muss und solche Mütter im Rahmen einer allgemeinen Gleichgültigkeit gegenüber der Entwicklung ihrer Kinder auch an einer Rachitisprophylaxe uninteressiert waren (z. B. meinte die Mutter des Spasmophilie-Säuglings Ulrike B. (Krb1. Nr. 415/62) sie habe kein Vitamin D-Präparat

gegeben, da ihre anderen beiden Kinder auch ohne Vigantol gross geworden seien).

Hier kann nur eine gründliche Aufklärung der Bevölkerung zu einer Besserung führen.

β) Unsicherheit auf seiten der Ärzte

Als weitere Ursache für die Zunahme der Rachitishäufigkeit muss die inzwischen bei Ärzten, Fürsorgestellten und Bevölkerung aufgetretene Unsicherheit über Handhabung und Gefahren der Rachitisprophylaxe angeführt werden.

Die Meldungen von Überdosierungsschäden, d. h. Vitamin D-Intoxikation, und die daraus resultierenden eindringlichen Warnrufe von verschiedenen Seiten haben zu einer beträchtlichen Verwirrung und Unsicherheit geführt. So gibt THEOPOLD ¹⁵¹ an, dass er bei Durchsicht der Literatur kaum zwei Autoren habe ermitteln können, die über Zeitpunkt, Menge und Applikationsform bei der Rachitisprophylaxe einer Meinung gewesen seien. Dadurch wird natürlich dem Kollegen in der Praxis, dem die Zeit zu einer ausführlichen Beschäftigung mit diesem Problem fehlt, die Orientierung sehr erschwert.

Dass extreme Überdosierungen, wie sie durch bedauerliche Verwechslung von Präparaten, (z. B. bei den Wiener Kindern (RUZICZKA ¹²⁷)) oder entsprechende Vitamin D-Gaben an Versuchstiere stattfanden, zu ernsten und zum Teil irreversiblen Schädigungen führen, steht ausser Zweifel. Wo jedoch die Grenze zur Überdosierung, d. h. der Vitamin D-Wert liegt, bei dem der vitaminempfindliche Säugling irreversible Schädigungen seines Organismus erfährt, ist bisher ungeklärt.

In Mitteldeutschland werden im ersten Lebensjahr allgemein vier Stösse von je 10 bis 15 mg Vitamin D₂ verabfolgt, dazu im zweiten Lebensjahr weitere ein bis zwei (KLINKE ⁸⁴). Bisher wurden keine Meldungen über Schäden bei den Kindern bekannt; dabei entgeht kaum ein Kind der Säuglingsberatung.

HARNAPP ⁵¹ verabfolgte sogar an bestimmte rachitisfreie Säuglinge Vitamin D bis zur 1 1/2 fachen Menge der Normaldosis, ohne schädliche Wirkungen feststellen zu können. Er fordert daher allgemein 5 mal 15 mg = 3.000.000 I E Vitamin D₂ als Prophylaxe für die ersten 20 Lebensmonate. Auch die verhältnismässig hohe Vitamin-Versorgung der Säuglinge und Kleinkinder in den USA und Australien (CLEMENS u. Mitarb. ¹⁸, CREERY u. NEILL ¹⁹, SCHULTZE-JENA ¹³⁶) hat selten zu Hypercalcämieerscheinungen geführt. Immerhin kann in den angeführten Fällen nicht ausgeschlossen werden, dass eine Reihe von Kindern klinisch symptomlose oder -arme Schädigungen erfahren hat, die sich dem Nachweis bisher entzogen haben. (JUNCK ⁷⁹ hat z. B. bei klinisch gesunden Tieren schwerste hypercalcämische Gefäßschäden gefunden.) Dafür würden die Überdosierungserscheinungen sprechen, die von manchen Pädiatern bei Vitamin D-Dosen in den oben angeführten Höhen beobachtet worden sind (BUFE ¹⁶, HÖVELS ⁶⁶, JEANS ⁷⁵, MÜLLER ¹⁰⁴).

Wie weit solche Schädigungen irreversibel sind, und damit für die Lebensaussicht des Kindes ausschlaggebend, ist allerdings bisher noch unklar. Nierenverkalkungen, selbst schweren Grades, sind nach Angabe zahlreicher Autoren rückbildungsfähig (GRAB ⁴², JESSERER ⁷⁶, MORGAN u. Mitarb. ¹⁰², REED ¹¹⁷), Lungenverkalkungen dagegen nicht (DEBRÉ u. Mitarb. ²¹). Die völlige Ausheilung von Gefäßschäden erscheint nach JESSERER ⁷⁶ und MAI ⁹⁸ fraglich, wobei erwähnt werden soll, dass BUFE ¹⁶ bei den von ihm untersuchten Säuglingen trotz deutlicher Nierenveränderungen keine Gefäßveränderungen feststellen konnte, im Gegensatz zu den Befunden bei Tierexperimenten (APPELROT ⁴).

Allgemein besteht aufgrund zahlreicher Beobachtungen die Ansicht, dass leichtere Erkrankungen an D-Hypervitaminose eine gute Prognose haben.

Ein Fall von Vitamin D-Intoxikation, der in unserer

Klinik zur Behandlung kam, soll als Beispiel dafür angeführt werden, dass auch verhältnismässig schwere Schädigungen weitgehend reversibel sein können - soweit das durch Untersuchungsmethoden am lebenden Menschen nachweisbar ist.

Es handelte sich bei dem Kind Pia H. (KrbI. Nr. 2094/59, 105/60, 2395/60 u. 1115/63) um einen 6 Monate alten Säugling, bei dem aufgrund einer Tablettenverwechslung 20 Tage lang täglich 5 mg Vitamin D₃, insgesamt also 100 mg in 20 Tagen verabreicht worden waren. Nach der Einweisung in unsere Klinik fanden sich folgende Symptome des D-Hypervitaminose-syndroms:

Symptom	am 6.10. 1959	30.10. 1959	10.5. 1963
Anorexie	+	+	-
Regurgitation	+	-	-
Dystrophie	-	-	-
Obstipation oder Durchfall	+	-	(+)
Wachstumsstillstand	+	+	(+)
<u>Blut:</u>			
BSG-Erhöhung	+	-	-
Erniedrigung der alk. Phosphatase	-	-	-
Hypercalcämie	+	-	-
pos. Sulkowitschreaktion	+	+	-
Hypophosphatämie	+	(+)	-
Kalkmetastasen	-	-	-
<u>Nieren:</u>			
Isostenurie	+		-
Pyrurie	+	+	-
Proteinurie	+	-	-
Zylindrurie	+	-	-
Hypertonie	+	-	-
Hyperazotämie	+	+	-
Fundus hypertonicus	-	-	-
<u>Knochen:</u>			
Verdichtung der Meta- physengrenze	+	+	-
Osteoporose	-	-	-
Querstreifen der Metaphysen	+	+	-

Während die Phenolrotprobe Anfang Oktober 1959 mit Werten von 0 % nach 15 Minuten und 23,3 % nach 30 Minuten stark pathologisch ausfiel, ergab sich bei der Kontrolle im Mai 1963 bei dem nunmehr 4jährigen Mädchen die sehr gute Ausscheidung von 40,9 % nach 15 Minuten und weiteren 17,7 % bis zur 30. Minute nach Injektion des Farbstoffes.

Die Tatsache, dass das zierliche 4jährige Mädchen gegenüber der Norm 2 cm Unterlänge und 1,2 kg Untergewicht bei der letzten Kontrolle im Sommer 1963 hatte, kann durchaus in der erblichen Konstitution begründet sein. Das Kind machte jedenfalls keinen irgendwie beeinträchtigten oder kranken Eindruck und war in der geistigen Entwicklung seinen Altersgenossen deutlich voraus.

Dieses Beispiel wurde nicht angeführt, um die Gefahren einer Vitamin D-Überdosierung zu verharmlosen. Es soll darauf aufmerksam machen, wie dringend exakte Untersuchungen über Hypervitaminoseschäden beim Menschen sind.

Kein Pädiater wird sich für eine übermäßige Dauer- oder Stossprophylaxe aussprechen. Solange aber keinerlei Beweise für Dauerschäden durch eine massive, geregelte Vitaminsubstitution erbracht worden sind, ist zu fürchten, dass die immer erneute Betonung solcher fraglichen Schädigungen mehr Unheil durch Verängstigung von Eltern (z. B. widersetzten sich die Eltern der Spasmophiliepatientin Astrid K. (KrbI. Nr. 582/59) zunächst einer Vitamin D-Therapie und holten das Kind gegen unseren Rat aus der Klinik ab) und Kollegen und durch Hemmung allgemein durchgreifender Massnahmen hervorruft, als eine verbindliche Prophylaxeregelung.

C DIE RACHITISVERHÜTUNG

Nachdem unter den Ursachen für das erneute Auftreten schwerer Rachitisfälle und die verzeichnete Zunahme der rachitogenen Spasmophilie mangelnde Aufmerksamkeit bei den Müttern sowie Unsicherheit bei Eltern und Ärzten bezüglich einer wirksamen Prophylaxe und, in ihrer Folge, eine ungenügende oder zu spät einsetzende Vitamin D-Gabe als bedeutendste herausgestellt werden konnten, sollen die verschiedenen Möglichkeiten der Rachitisverhütung besprochen werden.

I. D i e U V - B e s t r a h l u n g

Da die Rachitis und die rachitogene Tetanie eigentlich Strahlenmangelschäden sind, liegt es am nächsten, ihnen durch ausreichende Bestrahlung der Säuglinge vorzubeugen.

Natürlich muss versucht werden, einen möglichst hohen Prozentsatz der werdenden und jungen Mütter von der Notwendigkeit zu überzeugen, ihre Säuglinge schon früh regelmässig ins Freie zu bringen. Es muss aber stets mit einem beachtlichen Anteil von Säuglingen gerechnet werden, der infolge ungünstiger Wohn- und Witterungsverhältnisse nur ungenügend mit natürlicher Strahlung versorgt wird. In diesen Fällen könnte auf eine Verabreichung von UV-Strahlen aus künstlichen Strahlenquellen zurückgegriffen werden.

Eine solche Bestrahlung hat den unschätzbaren Vorteil, dass der natürliche Weg der Vitamin D-Versorgung des Organismus durch Bildung von körpereigenem antirachitischem Wirkstoff beibehalten wird und Überdosierungsschäden wohl nicht auftreten. Zudem ist die Bestrahlung, was die reinen Anschaffungs- und Betriebskosten der UV-Lampen angeht, mit geringeren Kosten verbunden als eine medikamentöse Rachitisprophylaxe (MEYER u. SEITZ¹⁰¹).

Es darf aber andererseits nicht vergessen werden, dass abgesehen von möglichen Raumschwierigkeiten,

diese Art der Rachitisprophylaxe sowohl für den Arzt und seine Helfer wie auch vor allem für die Mutter mit beträchtlichem Zeitverlust verbunden ist. Sie dürfte daher nur in einzelnen Fällen anwendbar sein und ist als allgemeine Prophylaxemassnahme ungeeignet.

II. Die Vitamin D-Gabe

Der allgemein übliche Weg, einen Mangel an endogenem Rachitisschutzstoff auszugleichen, ist seit langem die Verabreichung von Vitamin D.

Die Handhabung dieser Art der Rachitisprophylaxe ist innerhalb Deutschlands sehr unterschiedlich und die Ansichten der Pädiater weichen darin zum Teil beträchtlich voneinander ab.

Darum sollen in den folgenden Abschnitten die verschiedenen Möglichkeiten einer prophylaktischen Vitamin D-Gabe vergleichend besprochen werden.

1. Der Zeitpunkt der Vitamin D-Verabreichung

Eine Reihe von Autoren wie BICKENBACH¹⁰, GENZ³⁶, HILBER u. Mitarb.⁶³, HOFMEIER⁷⁰, LIEBE⁹⁴, MAI⁹⁵, SCHALL¹²⁹, SCHÖNENBERG¹³⁴ und v. SYDOW¹⁵⁰ fordert, die antirachitischen Schutzmassnahmen bereits zur Zeit der Schwangerschaft beginnen zu lassen. Zwar konnten die von E. GRASER⁴⁵ und LIEBE⁹⁴ erhobenen Befunde einer Rachitis bzw. Prärachitis des Neugeborenen durch die umfangreichen Untersuchungen von JUNG⁸⁰ nicht bestätigt werden, doch legt die im Kapitel I 1 c besprochene, relativ hohe Zahl von frühen Rachitiserkrankungen den Gedanken an eine ursächliche mangelnde Vitamin D-Versorgung in der Foetalzeit nahe.

Dass der Vitamin D-Haushalt der werdenden Mütter einen Einfluss auf die Entwicklung des Foeten hat, wird keineswegs von allen Autoren bejaht (GUGGISBERG⁴⁶, KILIAN⁸³). Die Untersuchungsergebnisse von SONTAG u. Mitarb.¹⁴¹ und LIEBE⁹⁴ weisen jedoch darauf hin. Ehe man sich zur Empfehlung entsprechen-

der Massnahmen entschliessen kann, muss aber auch hier das Verhältnis zwischen einer möglichen Vitamin D-Schädigung und dem zu erwartenden Erfolg sorgfältig abgewogen werden. BICKENBACH¹⁰ hegt "keinerlei Bedenken" gegen eine Rachitisprophylaxe in der Schwangerschaft und MAI⁹⁵ hebt ihre Gefahrlösigkeit als besonderen Vorzug hervor. Demgegenüber lassen die Experimente von JUNCK⁷⁹ und NEUWEILER¹⁰⁵ doch an die Möglichkeit einer Schädigung von mütterlichem und kindlichem Organismus auch beim Menschen denken. Zudem sind die Angaben über den Vitamin D-Bedarf bei den Erwachsenen allgemein (siehe Abschnitt C II 4) und bei Schwangeren (HILBER u. MENTZ⁶⁴, JEANS⁷⁵) sowie die Toxizitätsgrenze mindestens so vage wie beim Kinde, und ob ihr Organismus eine Überdosierung besser zu kompensieren vermag als der des Kindes, ist unbekannt.

Bezüglich der Forderung eines individuellen Vorgehens zur Verhütung einer Überdosierung wäre eine Vitamin D-Gabe an Schwangere wegen der verschiedenen starken Eigensynthese und Zufuhr durch die vielfältige Nahrung, durch Schwangerschaftstoxikosen und sonstige Stoffwechselstörungen mindestens ebenso anspruchsvoll, wie die Säuglingsprophylaxe, würde diese jedoch nicht ersetzen (HILBER u. Mitarb.⁶³, LIEBE⁹⁴ und KOSENOW⁸⁷), sondern nur noch zusätzlich komplizieren.

Obgleich eine Hypovitaminose aus den früher erwähnten Gründen für einen Teil der werdenden Mütter sicher nicht von der Hand zu weisen ist, dürfte daher eine generelle pränatale Rachitisprophylaxe nicht angezeigt sein.

Solange nicht der Nachweis irreparabler pränataler Vitamin D-Mangelschäden geführt ist, genügt es, wenn die Rachitisvorbeugung nach der Geburt einsetzt. Allerdings hat die Beobachtung der günstigen Auswirkung des Frühstosses in Bayern (PACHE u. Mitarb.¹¹⁰) sowie in Göttingen (SPIESS¹⁴²) und das frühe Er-

krankungsalter der von uns registrierten Säuglinge bewiesen, dass mit der Vitamin D-Verabreichung möglichst noch während der ersten Lebenswochen begonnen werden sollte. Dieser Zeitpunkt erweist sich auch deshalb als günstig, weil er eine möglichst lückenlose Erfassung der Säuglinge durch Hebammen und Geburtshelfer in Aussicht stellt. Die Eintragung des Prophylaxebeginns und der Prophylaxeweiterführung in einen Gesundheitsausweis des Kindes wäre dabei nicht nur aus Gründen der propagandistischen Wirkung, sondern auch aus Sicherheitsgründen zu befürworten. Schliesslich handelt es sich bei den Vitamin D-Präparaten ja nicht um beliebig dosierbare Zusatzstoffe, sondern um ein in den meisten Fällen notwendiges, aber genau zu bemessendes Medikament. Die Gleichgültigkeit und Unsicherheit, mit der viele Mütter die anamnestischen Angaben über eine stattgehabte Rachitisprophylaxe machen, ist erschreckend. (So hatte die Mutter einer Patientin mit ausgeprägten rachitischen Residuen (KrbI. Nr. 1976/64) zunächst angegeben, das Kind habe drei Vigantolstösse bekommen. Auf eindringliches Befragen sagte sie später, sie habe sich geirrt, das Kind habe nie Vigantol erhalten. Sie habe das mit einem Geschwisterkind verwechselt.) Eine schriftliche Festlegung würde da zweifellos zu einer Besserung führen.

2. Die Höhe der Vitamin D-Dosis

Über die Menge an D-Wirkstoff, die zur Verhütung einer rachitischen Erkrankung verabreicht werden soll, gehen die Meinungen der Pädiater sehr auseinander. Der tägliche Vitamin D-Bedarf beim Erwachsenen wird mit $0,01 \text{ mg} = 400 \text{ I E}$ angegeben (AEBI ¹, GRAB ⁴²). Der absolute Bedarf an diesem Vitamin ist nach EGER ²⁴ beim Erwachsenen, Kind und Säugling etwa gleich gross. Das bedeutet, dass der Bedarf des Neugeborenen und Säuglings an Vitamin D im Verhältnis zu Körpergewicht und Zufuhr erstaunlich hoch ist, und erklärt, warum bei der modernen Ernährung eine Mangelrachitis fast

ausschliesslich im Säuglingsalter anzutreffen ist. Die Angabe der 400 I E Vitamin D als Tagesbedarf stellt nur einen Mittelwert dar, der individuelle Abänderungen je nach Erbanlage, Jahreszeit, Klima, Ernährung und Lebenslauf erfährt. So soll im Kindesalter bei Perioden raschen Wachstums, bei Erkrankungen - vor allem bei Infektionskrankheiten -, in der Schwangerschaft und Laktation der Vitamin D-Bedarf erhöht sein (EGER²⁴), dagegen bei Wachstumsstillstand, Hypothyreose, Immobilisation oder Bewegungsarmut, ungenügender Calciumelimination durch die Niere (z. B. bei Wassermangel) sowie reichlicher UV-Bestrahlung bei gleichzeitiger optimaler Ernährung entsprechend vermindert (JESSERER⁷⁸, SWOBODA¹⁴⁹).

Dieser grossen, noch durch die erblich fixierte Erkrankungs-bereitschaft komplizierten Schwankungsbreite des Vitamin D-Bedarfs beim Kinde entspricht die Unmöglichkeit, eine für alle Säuglinge optimale Vitamin D-Dosis anzugeben. Bestünde keine Gefahr einer Überdosierung, so wäre natürlich eine Rachitisfreiheit aller Kinder durch eine entsprechend hohe Wirkstoffgabe anzustreben. So aber lässt sich bestenfalls eine verhältnismässig niedrige Menge für eine Grundvitaminisierung nennen, von der angenommen werden kann, dass sie bei dem grössten Teil der Säuglinge ausreicht, ausgeprägtere rachitische Erkrankungen zu verhüten, andererseits bei jenen Kindern, deren Vitamin D-Bedarf aus exogenen und endogenen Bedingungen heraus sehr gering ist, noch keine stärkeren Formen von Überdosierung hervorruft.

Nach heutiger Ansicht beginnt die antirachitische Wirkung des Vitamin D bereits bei Bruchteilen von Milligramm und lässt sich von einer gewissen Dosis ab auch durch das Vielfache der Menge kaum steigern (JESSERER⁷⁸, STRÖDER u. Mitarb.¹⁴⁷). Es erscheint deshalb sinnlos, über eine solche "Sättigungsdosis" hinaus zu gehen. Ausserdem bestehen nach unseren heutigen Erkenntnissen berechnete Zweifel, dass die

toxische Vitamin D-Dosis das Tausend- (HARNAPP ⁵², (1947) und KHVUL u. Mitarb. ⁸²) oder gar Dreitausend-
fünfhundertfache (KEHM ⁸¹, (1938), S. 29) der therapeu-
tischen Dosis beträgt, vielmehr scheint bei einem
Teil der Menschen die D-Menge, die zu toxischen Er-
scheinungen führt, nicht weit von der optimalen Do-
sis zu liegen (HÖVELS u. STEPHAN ⁶⁹).

Natürlich wäre eine ganz individuelle Rachitisprophy-
laxe, wie MAI ⁹⁶ sie fordert, für die Säuglinge das
Beste, vorausgesetzt, dass die Ärzte in der Praxis
die notwendige Zeit fänden, sich mit der "Lebenslage"
eines jeden Säuglings eingehend zu befassen und den
Vitamin D-Bedarf in jedem Einzelfalle richtig ein-
zuschätzen. Diese Voraussetzung ist leider bisher
nicht gegeben und die individuelle Prophylaxe darum
nach HARNAPP ⁵⁴ "vorläufig ein Zukunftsgedanke".

Um eine möglichst grosse Breitenwirkung der Rachitis-
prophylaxe zu erzielen, muss nach einheitlichen Ge-
sichtspunkten vorgegangen werden. Dazu ist notwendig,
dass sich die Pädiater über die Höhe der Vitaminmenge,
die täglich an den nichtrachitischen Säugling verab-
reicht werden soll, einigen.

Sie beträgt nach:

STRÖDER u. Mitarb. ¹⁴⁷	300 - 400 IE
MAI ⁹⁸	400 IE
SWOBODA ¹⁴⁹	400 - 1000 IE
SCHALL u. CRÜSEMAN ¹³⁰	500 IE
GIERTHMÜHLEN ³⁷	700 IE
KÖTTGEN ⁸⁵	1500 - 2000 IE
JUNG ⁸⁰	2600 IE

Die hier aufgeführte Tabelle erhebt in keiner Weise
Anspruch auf Vollständigkeit. Sie soll nur vor
Augen führen, dass das Problem der Dosierung noch
nicht gelöst ist.

Zudem gehen in der Frage, ob das "unphysiologische"
Vitamin D₂ und das natürliche D₃ (121) gleich wirk-
sam sind, die Meinungen der Autoren sehr auseinander.

Vom WHO-Komitee für biologische Standardisierung wurde die Feststellung getroffen, dass gemäss den experimentellen Untersuchungen von 32 Laboratorien in 7 Ländern die biologische Wirkung von D_3 mit der von D_2 praktisch übereinstimmt (115). Auch nach Ansicht von ROMINGER ¹²¹, GLASER u. Mitarb. ³⁹ und WAGNER ¹⁵⁴, sind die beiden Antirachitisstoffe wirkungsgleich. BEKEMEIER ⁸ und BROCKMANN ¹⁵ stellten bei Ratten eine quantitativ gleiche Wirkung fest, während sich nach AUHAGEN u. KOLLSTEDE ⁶ das Vitamin D_3 dem D_2 quantitativ etwa im Verhältnis 4 : 3 überlegen erwies.

Dass das Vitamin D_3 dem D_2 qualitativ in jeder Hinsicht gleicht, fanden HELLBRÜGGE u. HATZ ⁶⁰ sowie AUHAGEN u. KOLLSTEDE ⁶ bei Ratten und KOSENOW ⁸⁷ beim Menschen; dagegen halten BEKEMEIER ⁸, FOLBERTH ³¹ und HARNAPP ⁵³ eine qualitative Überlegenheit des D_3 für möglich. Nach JESSERER ⁷⁷ wirkt Vitamin D_3 im Gegensatz zu D_2 auch bei intramuskulärer Verabreichung blutkalk erhöhend. MORGAN u. SHIMOTORI ¹⁰³ stellten fest, dass nach D_3 -Gaben die Calciumausscheidung beim Hund, BRIEGER ¹⁴³, dass sie beim Menschen rascher und stärker eintritt als nach D_2 -Verabreichung. Nach HARTENSTEIN ⁵⁵ ist Vitamin D_3 dem D_2 sowohl in der Stossverabreichung als auch in den protrahierten Gaben deutlich überlegen.

Für eine zwischen 20 % und 33 % liegende höhere Wirksamkeit des Vitamin D_3 sprechen sich GENZ ³⁶, GRAB ⁴², JESSERER ⁷⁷ und SWOBODA ¹⁴⁹ aus, nach HOUET ⁷³ und BROCKMANN ¹⁵ ist D_3 sogar beim Menschen doppelt so wirksam wie Vitamin D_2 .

Die Feststellung einer grösseren Toxizität des Vitamin D_3 bei gleicher Dosierung wie D_2 im Hunderversuch von HENDRICKS u. Mitarb. ⁶¹ stehen die Aussagen von GRAB ⁴² gegenüber, nach der Vitamin D_2 bei Hunden, Ratten sowie auch bei der Maus deutlich giftiger ist als Vitamin D_3 . BUFE ¹⁶ fand bei Säuglingen keinen Unterschied in der Toxizität von D_2 und D_3 .

Diese verschiedenartigen, grossenteils auf den Ergebnissen von Tierversuchen basierenden Aussagen, lassen **k e i n e** eindeutige Schlussfolgerung zu, ob bei der Verwendung von D_3 geringere Dosen verabreicht werden können oder sogar müssen als bei D_2 oder ob eine gleichhohe Dosierung beider antirachitischer Wirkstoffe beibehalten werden kann.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor in der Dosierung von Vitamin D ist durch die Verwendung verschiedener Lösungsmittel entstanden.

Die Mengenangaben in der Literatur beziehen sich im allgemeinen auf ölige Lösungen des Vitamins. Nachdem in den letzten Jahren in zunehmendem Masse wasserlösliche Präparate mit Vitamin D in Milcheiweißbindung angeboten und verwendet werden, erhebt sich die Frage, ob durch veränderte Resorptionsverhältnisse andere Dosierungen notwendig werden.

Nach AUHAGEN, HUFF und GRAB ⁵ besteht kein Wirkungsunterschied zwischen gleichen Mengen von Vitamin D in Öl und in wasserlöslicher Milcheiweißbindung. HANGARTER ⁴⁹, STEPP, KÜHNAU u. SCHROEDER ¹⁴⁴ sowie WODSAK ¹⁶⁰ sprechen dagegen den Milcheiweißpräparaten eine bessere Resorptionsfähigkeit und eine gesteigerte Wirkung zu. Daraus könnte man schliessen, dass bei Verwendung von Milcheiweißpräparaten eine Herabsetzung der Dosis angezeigt sei.

Da aus der Arbeit von SCHETTLER u. JOBST ¹³² aber eindeutig eine (aus ungeklärten Gründen) wesentlich geringere Toxizität des eiweissgebundenen Vitamin D gegenüber dem Vitamin in öliger Lösung hervorgeht, ist die Beibehaltung der mit öligen Präparaten ausgetesteten Dosen durchaus vertretbar.

3. Stoss- und Dauerprophylaxe

Bezüglich der Art der vorzunehmenden Prophylaxe sind die Meinungen der Pädiater nach wie vor geteilt zwischen Stossverabreichung und Dauerprophylaxe.

Gegen die S t o s s p r o p h y l a x e bestehen folgende Einwände:

1. Sie ist nicht genau definiert, d. h. die Menge, die ein "Stoss" umfasst, wird teils mit 15 mg, teils mit 10 mg und sogar mit 5 mg angegeben. Die Eltern vergessen oft die Menge und wissen nur noch vom "Stoss".
2. Über die Zahl, Höhe und zeitliche Aufeinanderfolge der Stösse besteht weitgehende Unsicherheit und Uneinigkeit. Daher ist eine erhöhte Gefahr der Schädigung durch Überdosierung gegeben.
3. Die Wahrscheinlichkeit, dass durch Erbrechen (vor allem bei öligen Substanzen) oder durch vorübergehende intestinal bedingte Resorptionsstörungen oder durch ein Haftenbleiben am Löffel bzw. der Flaschenwand ein nicht kontrollierbarer Anteil des verabreichten Vitaminpräparates für den Organismus verloren geht, ist bei der Stossprophylaxe verhältnismässig hoch und viel gravierender als bei kontinuierlichen Gaben.
4. Bei dem plötzlichen Überangebot an Vitamin D geht der grösste Teil durch Inaktivierung und Ausscheidung (42, 90, 104, 144, 148, 152) verloren (nach den Versuchen von MORGAN u. Mitarb.¹⁰³ möglicherweise bis zu 9/10 der zugeführten Menge). Ein geringer Prozentsatz des Wirkstoffes wird anscheinend in den Fettgeweben gespeichert; doch bestehen über das genaue Ausmass und die Zeitdauer der Vitaminspeicherung keine nachgeprüften Untersuchungen.
5. Die Wirkungsdauer des "Stosses" ist daher nicht genau bekannt (GORDONOFF u. Mitarb.⁴¹, HARNAPP⁵⁴) und wohl auch verschieden lang (AUHAGEN u. KOLLSTEDE⁶).
6. Der Vitamin D-Stoss ist unphysiologisch. Darum sind manche Ärzte dazu übergegangen, die Stossmenge aufzuteilen (fraktionierte Stossprophylaxe).

Da die Verabreichung damit wieder in die Hand der Pflegeperson gelegt wird, erhöht sich die Unsicherheit der Massnahme.

7. Bei der Stossverabreichung wird dem Kinde ausser der antirachitischen auch die nicht unbedingt gewünschte blutkalksteigernde Wirkung des Vitamin D zuteil (SWOBODA ¹⁴⁹, HEITE u. HOPPE ⁵⁷).

Ungeachtet dieser Einwände wird die Stossprophylaxe nicht nur hier sondern vor allem in Mitteldeutschland und den südöstlichen Nachbarländern sowie auch in der Sowjetunion geübt. Von den Autoren wird abgesehen von der grösseren Sicherheit in der Erfassung aller Säuglinge die gute Verträglichkeit des Stosses betont (BISIARINA ¹³, FRENKEL u. Mitarb. ³³ und HARNAPP ⁵⁴). HARNAPP ⁵² sah in fünf Jahren, also bei etwa 30.000 Säuglingen, nur einen Fall von Überempfindlichkeit in Dresden. Von anderer Seite wurden aber schon bei einem einmaligen D-Stoss zu 15 mg gelegentlich leichte toxische Reaktionen beobachtet (HÖVELS u. STEPHAN ⁶⁸ und BUFE ¹⁶), ein Ergebnis, das aufgrund der blutkalksteigernden Wirkung des D-Stosses (SWOBODA ¹⁴⁸) durchaus zu erwarten ist.

Für eine **A b l e h n u n g** der Stossprophylaxe in der hiesigen Klinik ist neben dieser Gefahr einer Schädigung aber vor allem die Beobachtung massgebend, dass bei der Stossverabreichung stets eine ganze Reihe von Versagern vorkam (siehe auch BAETGEN ⁷, BERTHOLD u. SCHULTZE ⁹, GRASER ⁴³, POTACS u. SCHNEIDER ¹¹³ und SCHALL u. CRÜSEMANN ¹³⁰).

Gegen die **k o n t i n u i e r l i c h e** Rachitisprophylaxe lässt sich folgendes anführen:

1. Der Arzt muss die Verabreichung ganz der Pflegeperson überlassen. Daher haftet dieser Art der Vorbeugung bei der Nachlässigkeit und Zeitnot mancher Mütter ein grosser Unsicherheitsfaktor an.
HARNAPP ⁵⁴ z. B. gibt an, dass er zwar in der

Klinik mit der Tropfenprophylaxe gute Erfolge erzielt habe, in der Poliklinik habe sie aber versagt. Demgegenüber sei in Leipzig bei der Stossprophylaxe nicht ein einziger Versager von den Gesundheitsämtern registriert worden, obgleich ihnen eine besondere Meldepflicht hierfür auferlegt worden war (siehe aber vorige Seite). GENZ ³⁶ berichtet, dass die von ihm 1961 bis 1963 befragten Mütter freimütig eingestanden hätten, die Tropfen unregelmässig gegeben zu haben: Sie hätten sie vergessen oder es sei eine zu lange Zeit bis zur Ausstellung des nächsten Rezeptes verstrichen.

2. Bei kontinuierlicher Verabreichung des D-Faktors besteht die Gefahr einer chronischen Hypervitaminose.

Darüber, dass die laufende Zufuhr kleiner Vitamin D-Dosen sowohl zu einer besseren Ausnutzung führt, als das Angebot grosser Mengen, sowie darüber, dass diese Art der Versorgung des Organismus mit dem Vitamin als weitgehend "physiologisch" angesehen werden muss, sind sich die Pädiater einig. Meinungsverschiedenheiten gibt es dagegen bezüglich der Entstehung von Überdosierungsschäden.

MAI ⁹⁸ führte aus, dass die toxischen Veränderungen bei seinen Versuchstieren nach grossen aber kurzzeitig verabfolgten Dosen grösser waren, als nach verzettelten kleinen. Auch die Beobachtung von DROESE ²³, dass nach Stossprophylaxen vermehrte Calciumausscheidung im Harn nachweisbar wird, was man bei protrahierter Verabreichung nicht beobachten kann, spricht für eine vorübergehende "Hypervitaminose" nach dem D-Stoss. HÖVELS u. STEPHAN ⁶⁹ und HARNAPP ⁵⁴ andererseits kamen zu der Feststellung, dass die Erscheinungen einer Vitamin D-Intoxikation nach Dauergaben leichter auftreten als nach einer Stossprophylaxe.

Wenn man davon ausgeht (was noch nicht ganz gesichert erscheint), dass bei der Verabreichung eines hochdosierten Vitamin D-Stosses nur etwa $1/10$ der zugeführten Menge im Organismus gespeichert wird (GRAB⁴² und MORGAN u. SHIMOTORI¹⁰³), bei einer nicht zu hohen Dauergabe aber fast 100 % der täglichen Dosis vom Körper aufgenommen werden, die sich dann summieren, ist diese Beobachtung gut erklärlich.

So weisen LANG u. EIARDT⁹⁰ darauf hin, dass für die Pathogenese der passageren Form des Hypercalciämiesyndroms eine zu hohe Dauerdarreichung von Vitamin D massgebend sei und halten es für denkbar, dass aufgrund der geringen Speicherkapazität des Organismus für das Vitamin die Gefahr der Überdosierung bei der Stossanwendung geringer ist.

Die Feststellung einer erhöhten Intoxikationsgefahr bei Verabreichung einer Dauerprophylaxe spricht jedoch nicht schlechthin gegen eine solche, sondern es handelt sich um die Frage der Dosierung. Das Rechenexempel: "Ein Stoss zu 10 mg = 400.000 IE wird durch eine tägliche Gabe von 1.000 IE Vitamin D im gesamten 1. Lebensjahr (= 365.000 IE) noch unterboten", (115) ist aus den eben besprochenen Gesichtspunkten heraus nicht verwertbar. (Falls man einen Verlust von $9/10$ bei der Stosstherapie zugrunde legt (siehe oben), erhält man folgende Rechnung: 3 Stösse à 15 mg = 45 mg im 1. Lebensjahr, - eine Art der Verabreichung, die am längsten und meisten ohne wesentliche nachweisbare Schäden durchgeführt worden ist, - gibt dem kindlichen Organismus 180.000 IE dauerwirksames Vitamin D, d. h. etwa die Menge, die auch bei einer täglichen Verabreichung von 500 IE im 1. Lebensjahr erreicht wird.)

Unter Berücksichtigung der Vitamindosis ist die Dauerprophylaxe mit täglichen Wirkstoffgaben sicher unschädlicher für den Organismus als die Stossprophylaxe, weil bei der Dauergabe nur die echte Vitaminwirkung, d. h. der antirachitische Faktor zum Tragen kommt, nicht aber der Calcinosefaktor (SWOBODA ¹⁴⁹).

Sie wird daher in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik bevorzugt.

4. Die Arten der Dauerprophylaxe

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten der kontinuierlichen Verabreichung von Vitamin D:

a) Die medikamentöse Dauergabe von Vitamin D

b) Die Vitamin D-Zufuhr als Nahrungsbestandteil

a) Bei der Rachitisprophylaxe mit Vitamin D-Präparaten muss, abgesehen von den Schwierigkeiten, die bereits besprochen wurden, damit gerechnet werden, dass in vielen Fällen die Mutter (und manchmal auch der Arzt) ein Unbehagen gegenüber dem "Medikament" nicht los wird. Es handelt sich um das gleiche Misstrauen, das die meisten Menschen veranlasst, den Fruchtsaft dem "künstlichen Vitamin C" vorzuziehen. Da eine - auch unbewusste - Abneigung aber die Vergesslichkeit unterstützt, dürfte sie durchaus von Bedeutung für eine Vernachlässigung der Prophylaxe sein. (Deshalb schlägt HAMBURGER ⁴⁸ vor, statt von Vitamin D besser von "Sonnenwirkstoff" zu sprechen.) Natürlich hat hier die mangelnde Aufklärung der Mütter eine wesentliche Schuld. Wenn es gelänge, die Mütter davon zu überzeugen, dass die Vitamin D-Versorgung ihres Säuglings ebenso wichtig für sein Gedeihen ist, wie die sonstige Vitaminzufuhr, dass sie bei richtiger Anwendung auch keine besonderen Gefahren in sich birgt, würden sie sicherlich mit der gleichen Bereitwilligkeit und Sorgfalt, mit der sie meist frühzeitig und regelmässig Säfte füttern, auch Vitamin D-Präparate geben.

Solange jedoch in Ärztekreisen die Unsicherheit bezüglich der Unbedenklichkeit der Vitamin D-Gaben noch so gross ist, kommt die daraus resultierende Angst vor möglichen Schädigungen des Kindes zu der oben besprochenen unwillkürlichen Abneigung hinzu. Das Resultat zeigt sich in einer von Arzt oder Mutter verschuldeten, mengenmässigen bzw. zeitlichen Unterdosierung oder einer zu spät einsetzenden Prophylaxe.

b) Diese Schwierigkeiten treten nicht auf, wenn Vitamin D als Nahrungsbestandteil verabfolgt wird.

Auf die Möglichkeit der Vitaminisierung von N ä h r m i t t e l n sei nur kurz eingegangen. Hier werden durch die unterschiedliche Menge und Haltbarkeit der Zusätze und den ganz unterschiedlichen Verbrauch in den verschiedenen Lebensaltern zu unsichere Verhältnisse geschaffen (z. B. steigt der Nahrungsmittelbedarf im "Breialter" stark an, der absolute Vitamin D-Bedarf dagegen nicht). Hinzu käme noch, dass jeder Haushalt kompliziert würde durch "Griess für's Kind" und "Griess für die Erwachsenen", ein Problem, auf das ich bei der Besprechung der Milchvitaminisierung noch eingehen werde.

Aus diesen Gründen hat die Nahrungsmittelindustrie auf Empfehlung der Kinderärzte jetzt auch weitgehend auf die Zusatzvitaminisierung ihrer Produkte verzichtet. Die Anreicherung der M i l c h und Milchpulver mit antirachitisch wirksamem Vitamin D kann grundsätzlich nach zwei Methoden erfolgen: Einmal durch Vitamin-Zusatzverfahren und zum anderen durch UV-Bestrahlung der Trinkmilch. Der gleichmässige Vitamin D-Gehalt erscheint bei der bestrahlten Milch besser gewährleistet (HELLBRÜGGE u. HATZ ⁶⁰) und die Gefahr einer Überdosierung bei Säuglingen ist kaum gegeben. Das Verfüttern bestrahlter Milch stösst bei den Müttern gewiss nicht auf emotionelle Widerstände, da sie den Vorgang der Bestrahlung nicht als unnatürlich empfinden.

Ein Gehalt von 500 IE Vitamin D im Liter Milch, der nach Angaben von THEOPOLD ¹⁵¹ durch einfache UV-Be-
strahlung zu erreichen ist, wird teilweise schon als
ausreichend angesehen (HOLTZ ⁷²). THEOPOLD ¹⁵¹ hat
bereits mit 60 IE Vitamin D im Liter Milch pro
Tag eine Rachitisheilung auslösen können und führt
an, dass nach JEANS 90 - 100 IE Vitamin D pro Tag
zur Rachitisprophylaxe genügen. Diese Menge ist aber
für die Mehrzahl der Säuglinge in unserem Klima sicher
zu niedrig und auch ob die 250 IE Vitamin D, die bei
einem Gehalt von 500 IE pro Liter Milch täglich ver-
abreicht würden, für eine allgemeine Basisprophylaxe
ausreichen, erscheint fraglich.

Bei einer Vitaminisierung der Milch müsste zudem
darauf hingewiesen werden, dass die bestrahlte
Milch nicht für Erwachsene empfohlen werden kann.
Zwar schwanken die Angaben bezüglich des Vitamin
D-Bedarfes des Erwachsenen und des älteren Menschen
zwischen 2.000 IE pro Tag und kein Vitamin D
(HAMBURGER ⁴⁸, HÖVELS ⁶⁵, HOLTZ ⁷², JEANS ⁷⁵ und
PETIT ¹¹¹) und nach E. GRASER ⁴⁴ ist die "Zwangs-
vitaminisierung des Erwachsenen vorläufig nur in der
Behauptung schädlich", doch ist eine Arteriosklerose-
förderung durch jede unnötige Vitamin D-Zufuhr zu
befürchten (DONATH u. de LANGEN ²²) und sollte darum
berücksichtigt werden. Eine strenge Trennung zwischen
Milch für Kinder und Milch für Erwachsene ist aber
kaum zu erreichen und mit dem gleichzeitigen Ange-
bot Vitamin D-armer bzw. -freier Milch sinkt auch
wieder die Sicherheit der regelmässigen Vitaminver-
sorgung der Kinder.

Bei der Rachitisprophylaxe durch vitaminisierte
Milch würden, abgesehen von Unterbrechungen, die durch
vorübergehende milchfreie Ernährung etwa bei Dyspep-
sien oder Allergien auftreten, regelmässig zwei Grup-
pen von Säuglingen ausgespart: Die Brustkinder und
ein Teil der Landkinder. Die erstgenannte Gruppe
wäre durch eine Vitaminversorgung der Mutter mit

bestrahlter Milch (KOSENOW ⁸⁸) oder Medikamenten mehr oder minder sicher zu erreichen. Die zweite Gruppe bedürfte einer gesonderten Prophylaxe und wäre schwer zu erfassen.

Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass die grösste Einheitlichkeit in der Rachitisprophylaxe mit einer lückenlosen Erfassung aller Säuglinge durch regelmässige Verabreichung von Vitamin D-Präparaten gegeben ist.

Um den Müttern die Notwendigkeit der täglichen Versorgung ihres Kindes mit dem Antirachitismittel nahe zu bringen, sollten Rundfunk, Presse und Fernsehen mit eingeschaltet werden, damit in den Müttern "das Gefühl des Versäumnisses" (GENZ ³⁶) geweckt wird, wenn sie das Vitamin D nicht geben.

Zum Abschluss meiner Ausführungen über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Möglichkeiten einer allgemeinen Rachitisvorbeugung will ich angeben, wie die Rachitisprophylaxe an der Universitäts-Kinderklinik in Mainz gehandhabt wird.

Bei Frühgeborenen ist die prophylaktisch verabreichte Vitamin D-Menge nach dem Gewicht der Säuglinge gestaffelt. Ab der dritten Lebenswoche erhalten pro Tag

Säuglinge unter 1000 g	250 IE Vitamin D ₂
" von 1001 g bis 1500 g	500 IE " "
" von 1501 g bis 2000 g	750 IE " "
" von 2001 g bis 3000 g	1000 IE " "

(Es wird ein wasserlösliches Vitamin D-Milcheiweisspräparat in Tablettenform verwendet, weil es exakt dosierbar ist, eine grosse therapeutische Breite besitzt (s.o.), und auch dem dyspepsiegefährdeten Säugling unbedenklich verabfolgt werden kann.)

Da die erhöhte Rachitisdisposition der Frühgeborenen nicht, wie früher von zahlreichen Autoren angenommen wurde, auf einem besonders hohen Vitamin D-Bedarf be-

ruht, sondern - vor allem wenn sie mit Frauenmilch ernährt werden (WILLI ¹⁵⁷) - auf einem Mangel an Calcium und Phosphor (GRAB ⁴², HÖVELS u. STEPHAN ⁶⁸ und v. SYDOW ¹⁵⁰) werden zusätzlich bei

Säuglingen unter 1000 g	2 ccm
" von 1001 g bis 1500 g	3 ccm
" von 1501 g bis 2000 g	4 ccm
" über 2001 g	5 ccm

einer wässrigen Lösung täglich verabreicht, die in 10 ml 95 mg PO_4 und 120 mg Ca enthält.

Säuglinge mit mehr als 3000 g Körpergewicht erhalten, wenn keine der früher genannten Kontraindikationen besteht, täglich 2000 IE Vitamin D₂ bis zum Ende des 1. Lebensjahres.

Die Menge von 2000 IE pro Tag für den älteren Säugling ist zwar nach SCHALL u. CRÜSEMAN ¹³⁰ für 84 % der Kinder unnötig hoch, jedoch wurden bisher dabei nie Überdosierungserscheinungen gesehen (JUNG ⁸⁰, KÖTTGEN ⁸⁵, SCHALL u. CRÜSEMAN ¹³⁰).

Es muss im Gegenteil damit gerechnet werden, dass auch im Falle der hier angegebenen Vitamin-Dosierung ein geringer Prozentsatz von Säuglingen wegen eines besonders hohen Vitamin D-Bedarfes noch einer individuellen Zusatzprophylaxe unterzogen werden muss.

Der Weg zum Kinderarzt bzw. zur Mütterberatungsstelle kann den Eltern also nach wie vor nicht erspart werden. Die zu erwartenden Schäden bei Unterlassen einer Kontrolle dürften aber nicht mehr so erheblich sein, wie bei den bisherigen Verhältnissen.

DIE VERWENDETEN STATISTISCHEN VERFAHREN

Die statistischen Verfahren ermöglichen die Entscheidung der Frage, ob eine Hypothese aufgrund des Untersuchungsmaterials beibehalten werden sollte oder ob sie verworfen werden muss.

Man bringt zunächst die zu untersuchende Frage auf eine einheitliche alternative Form. Es wird die sogenannte Nullhypothese und die Alternativhypothese formuliert.

Die Nullhypothese besagt z. B., dass zwischen zwei Untersuchungsreihen kein Unterschied besteht, die Alternativhypothese besagt, dass ein Unterschied besteht. Man kann nun fragen, wie oft man sich irrt, wenn man die Alternativhypothese annimmt. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 ist die Wahrscheinlichkeit eines Fehlschlusses, wenn man aufgrund des Materials annimmt, dass die Alternativhypothese richtig ist. Ist diese Irrtumswahrscheinlichkeit klein genug, lehnt man die Nullhypothese ab und nimmt die Alternativhypothese an.

Nach allgemeiner Gepflogenheit wird in dieser Arbeit ein Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit der zugehörigen Alternativhypothese kleiner als 0,01 ist. Dann nimmt man die Alternativhypothese an. Eine Beobachtung wird als statistisch auffällig bezeichnet, wenn die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 0,05 und 0,01 liegt. Dann hat man hinreichenden Grund, die Alternativhypothese zu diskutieren. Ist die Irrtumswahrscheinlichkeit grösser als 0,05, dann hat man keinen ausreichenden Grund, die Alternativhypothese zu erwägen. Man kann dann die Nullhypothese zwar nicht beweisen, sie aber weiter beibehalten.

Im folgenden sollen die statistischen Tests, die in dieser Arbeit benutzt wurden, genauer beschrieben werden.

Das χ^2 -Verfahren

Mit dem χ^2 -Verfahren wird die Unabhängigkeit einzelner Merkmale voneinander untersucht. Dabei wird die Nullhypothese zugrunde gelegt, dass zwischen den Merkmalen der Zeilen und der Spalten kein Zusammenhang besteht. Aufgrund dieser Nullhypothese werden aus den Randsummen Erwartungswerte errechnet, und mit dem χ^2 -Verfahren wird geprüft, ob die tatsächlich beobachteten Werte von diesen Erwartungswerten abweichen. Man nimmt im allgemeinen folgendes Schema an (KOLLER ⁸⁶ Seite 1215).

n_{11}	$n_{12} \dots$	$n_{1j} \dots$	n_{1k}	$n_{1.}$
n_{21}	$n_{22} \dots$	$n_{2j} \dots$	n_{2k}	$n_{2.}$
$\vdots$				
n_{i1}	$n_{i2} \dots$	$n_{ij} \dots$	n_{ik}	$n_{i.}$
$\vdots$				
n_{11}	$n_{12} \dots$	$n_{1j} \dots$	n_{1k}	$n_{1.}$
$n_{.1}$	$n_{.2}$	$n_{.j}$	$n_{.k}$	n

$n_{i.}$ und $n_{.j}$ bezeichnen die Zahlen - bzw. Spaltensummen. Die Erwartungswerte für die Unabhängigkeitshypothese errechnen sich dann zu

$$(1) E_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n}$$

$$(2) \text{ Der Wert } \chi^2 = \sum_{ij} \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \text{ ist in einer}$$

Tabelle unter der Berücksichtigung der sogenannten Freiheitsgrade $F = (K - 1) (I - 1)$ aufzusuchen und die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit kann abgelesen werden.

Es gibt Fälle, in denen man nicht zwei oder mehrere Merkmalsverteilungen auf ihre Unabhängigkeit prüfen

möchte, sondern in denen die sogenannte Hypothese der Gleichverteilung interessant ist. Man setzt dann den Mittelwert als Erwartungswert für alle Beobachtungen ein und berechnet daraus nach Formel (2) den Wert für χ^2 .

Für den Fall, dass nur zwei Spalten und zwei Zeilen vorliegen, spricht man von einem Vierfelderschema. Dann ergibt sich eine vereinfachte Berechnung von χ^2 nach Formel (3).

n_{11}	n_{12}	$n_{.1}$
n_{21}	n_{22}	$n_{.2}$
$n_{1.}$	$n_{2.}$	n

$$(3) = \frac{n(n_{11} \cdot n_{22} - n_{12} \cdot n_{21} - \frac{n}{2})^2}{n_{1.} \cdot n_{2.} \cdot n_{.1} \cdot n_{.2}} \quad \text{s. KOLLER}^{86}, \text{ S. 12/13}$$

Der Binomialtest

Dieses Verfahren bezieht sich auf den Fall, dass nur zwei Ereignisse eintreten können, nämlich A oder B, wie etwa beim Ziehen einer Kugel aus einer Menge, die nur schwarze und weisse Kugeln enthält.

Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens des einen Ereignisses A in der Grundgesamtheit sei mit p bezeichnet, die des Alternativereignisses mit $q = 1 - p$. Man kann nun in einer Stichprobe die Häufigkeit des Auftretens von A bestimmen. Es wären eigentlich so viele Ereignisse A in der Stichprobe zu erwarten, wie der Wahrscheinlichkeit p in der Grundgesamtheit entspricht. Die tatsächlich beobachteten Häufigkeiten werden davon mehr oder weniger abweichen. Wenn die Stichprobe grösser als $n = 25$ ist, ergibt sich ein

Mass für die Abweichung vom Erwartungswert nach der Formel

$$(4) \quad Z = \frac{x - 0,5 - n \cdot p}{n \cdot p \cdot q}$$

Dabei ist x : die Zahl des häufigeren Ereignisses

n : die Gesamtzahl der Beobachtungen

p : die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von A (im angewendeten Falle = $1/2$)

q : die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von B (im angewendeten Falle = $1/2$).

Die Grösse Z ist normal verteilt. Man kann die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit in einer Tabelle der Normalverteilung ablesen (SIEGEL ¹³⁸).

ZUSAMMENFASSUNG

An einen geschichtlichen Überblick mit Literaturangaben über die Rachitissituation in den letzten Jahren in verschiedenen Gegenden Deutschlands schliessen sich Untersuchungen über die Rachitis am Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz in den Jahren 1953 bis 1962 mit folgenden Ergebnissen:

Die Zahl der Spasmophilieerkrankungen hat ab 1957 signifikant zugenommen. Ihre durchschnittliche Frequenz lag mit 5,1 ‰ zwischen 1953 und 1962 verhältnismässig hoch.

Die Kurve der jahreszeitlichen Verteilung der rachitogenen Tetanie zeigte erwartungsgemäss einen Gipfel in den Winter- und Frühjahrsmonaten.

Es traten aber auch in den Monaten mit hoher Sonneneinstrahlung Spasmophiliefälle auf.

Die meisten Säuglinge erkrankten im 2. Lebensquartal, viele aber auch schon im Laufe des 3. Lebensmonats. (Erklärungsmöglichkeiten für diese "Vorverlegung" des Erkrankungsalters sind angegeben.)

Aus dem vorliegenden Material ergab sich mit hinreichender Sicherheit eine Knabenwendigkeit (65 %) der Spasmophilie.

In den Jahren 1953 bis 1962 wurden 53 Kinder mit zum Teil schweren Knochenverbiegungen registriert. Bei der Untersuchung von 95 Säuglingen, deren grippale Erkrankung zum Teil mit einer floriden Rachitis kombiniert war, liess sich statistisch sichern, dass die Rachitis trotz der modernen Therapie den Verlauf des grippalen Infektes ungünstig beeinflusste.

Die Rachitis hat demnach im Einzugsgebiet der Mainzer Universitäts-Kinderklinik nach wie vor die Bedeutung einer ernsten Erkrankung.

Da Kinder mit rachitogener Tetanie in den meisten Fällen in die Klinik eingewiesen werden, kann aus der steigenden Zahl der Spasmophiliepatienten im angegebenen Untersuchungszeitraum auf eine Zunahme der Erkrankungen im Einzugsgebiet der Mainzer Kinderklinik geschlossen werden.

Der Anstieg von Vitamin D-Mangelerkrankungen auch in vielen anderen Gegenden Deutschlands (s. S. 7) und die gemeldeten Fälle schwerer Rachitis legten den Gedanken nahe, dass innerhalb der letzten 10 Jahre ein oder mehrere rachitisfördernde Faktoren sich verstärkt haben oder neu aufgetreten sind.

Untersuchungen über den Einfluss der jährlichen Sonnenscheindauer und der ländlichen bzw. städtischen Herkunft der Patienten auf die Spasmophiliefrequenz gaben keinen Anhalt dafür, dass das verstärkte Auftreten der Vitamin D-Mangelerkrankungen bei den hiesigen Patienten seine Ursache in einer Veränderung des Strahlenklimas hatte.

Möglicherweise hat neben einer Abnahme der Stillfähigkeit der Mütter eine zunehmende Vitamin D-Armut des Kolostrums und der Frauenmilch zu einem gehäuftem frühzeitigen Auftreten von Vitamin D-Mangelerkrankungen geführt.

Da seit einer Generation die Rachitis infolge der Prophylaxe als selektiver Faktor bei der Vererbung des Vitamin D-Bedarfes ausfällt, wäre auch denkbar, dass die Zahl der endogen rachitisgefährdeten Kinder angestiegen ist.

Von e n t s c h e i d e n d e r B e d e u t u n g für das Auftreten der rachitogenen Tetanie bei dem besprochenen Krankengut der hiesigen Klinik war aber eine m a n g e l n d e R a c h i t i s - p r o p h y l a x e .

Untersuchungen über die Geschwisterzahl der Patienten führten zu dem Ergebnis, dass die Vernachlässigung der Prophylaxe wohl zum Teil durch eine Arbeitsüberlastung sowie durch Nachlässigkeit der überdurchschnittlich kinderreichen Mütter mitbedingt war. Eine weitere Ursache ist in der Unsicherheit der Ärzte bezüglich einer wirksamen aber unschädlichen Vitamin D-Verabreichung und in ihrer mangelnden Einheitlichkeit zu suchen.

Darum wurden die verschiedenen Möglichkeiten einer allgemeinen Rachitisvorbeugung vergleichend besprochen und abschliessend angegeben, wie die Rachitisprophylaxe in der Universitäts-Kinderklinik Mainz gehandhabt wird.

F L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 AEBI, H.: Die D-Vitamine: Bedarf und Wirkungsweise. In: Vitamin D und Kariesprophylaxe. Internat. Zschr. Vitaminforsch. Beiheft 7, S. 84-95, Verlag H. Huber Bern u. Stuttgart (1958)
- 2 ADAM, A.: Pädiatrie und neuzeitliche Milchwissenschaft. Mschr. Kinderhk. 22, 51-63 (1958)
- 3 ANDRESEN, H.: Über den heutigen Stand der Rachitis in Lübeck im Vergleich zu den Vorjahren, unter besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe. Kinderärztl. Praxis 16, 152-63 (1948)
- 4 APFELROT, S.: Hypervitaminosis D and Blood Pressure in Dogs. Amer. J. Physiol. 105, 294 (1933)
- 5 AUHAGEN, E., E. HUFF u. W. GRAB: Steigert Milcheiweiss die Wirkung von Vitamin D? Klin. Wschr. 28, 623-24 (1950)
- 6 AUHAGEN, E. u. C. KOLLSTEDT: Wirkungsablauf von Vitamin D₂ und D₃ bei oraler und parenteraler Stossbehandlung (Versuche an Ratten). Zschr. Naturforsch. Bd. 4b, 219-22 (1949)
- 7 BAETGEN, D.: Steigt die Rachitis wieder an? Dtsch. Aerztebl. Köln 61, 921-24 (1963)
- 8 BEKEMEIER, H.: Ein Vergleich der peroralen antirachitischen Wirksamkeit von Vitamin D₂ und Vitamin D₃ in prophylaktischen und therapeutischen Versuchen an Ratten. Acta Biol. Med. German. 3, 109-13 (1959)
- 9 BERTHOLD, H. H. u. E. SCHULTZE: Zur Rachitishäufigkeit des Jahrganges 1950. Mschr. Kinderhk. 100, 356-59 (1952)
- 10 BICKENBACH, W.: Zur Rachitisprophylaxe während der Schwangerschaft. Dtsch. med. Wschr. 81, 1135 (1956)
- 11 BICKNELL, F. u. F. PRESCOTT: zit. n. HILBER u. Mitarb. 63
- 12 BILLE, B.: Rachitidiagnostik med särskild hänsyn till icke rachitisk craniotabes. Nord. med. 53, 883-84 (1955)

- 13 BISIARINA, W. P., V. A. SAVCHENKO, Z. N. KHYLYNOVA, E. A. FEDINA, Z. I. DVORTSOVA u. A. M. GLADISHEVA: К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАХИТА У ДЕТЕЙ УДАРНЫМИ ДОЗАМИ ВИТАМИНА D В УСЛОВИЯХ УЧАСТКА
Vop. Okhr. Materin. Dets. 4, 64-67 (1959)
- 14 BRIEGER, H.: Die Wirkung von Vitamin D₂ und D₃ als Stoss zu 3 mg auf Winterrachitis³ und Spasmophilie. Mschr. Kinderhk. 72, 216-29 (1939)
- 15 BROCKMANN, H.: Die antirachitischen Vitamine. Münch. med. Wschr. 84, 1939-42 (1937)
- 16 BUFE, W.: Ein weiterer Beitrag zur Frage der Organschädigungen durch Vitamin D-Stossbehandlung. Mschr. Kinderhk. 89, 194-210 (1941)
- 17 CLARKE, E.: Whistler and Glisson on rickets. Bull. Hist. Med. 36, 45-61 (1962)
- 18 CLEMENTS, F. W., W. B. MACDONALD u. H. E. WILLIAMS: The Vitamin D intake of Australian infants and the incidence of idiopathic hypercalcaemia and nutritional rickets. Med. J. Aust. 48 I, 236-38 (1961) Ref. Zbl. Kinderhk. 78, 125 (1961)
- 19 CREERY, D. G. u. D. W. NEILL: Intake of Vitamin D in Infancy. Lancet, 269, 372-74 (1955)
- 20 DEBRÉ, R. u. E. BRISSAUD: zit. n. THOENES ¹⁵²
- 21 DEBRÉ, R., S. THIEFFRY, E. BRISSAUD u. L. TRELLU: Les troubles déterminés par la vitamin D₂ administrée à doses trop fortes chez l'enfant. Presse méd. Paris, 54, 769-70 (1946)
- 22 DONATH, W. F. u. de LANGEN C. R.: (Vitamin D-Arteriosklerose und die Gefahr der Zufuhr von zusätzlichem Vitamin D an ältere Leute im Hinblick auf die Entwicklung verschiedener Arterioskleroseformen.) Proc., Kon. niederl. Akad. Wetensch., Ser. C 60, 15-21 (1957) Ref. in Chem. Zbl. 130, 15419-20 (1959)
- 23 DROESE, W.: Diskussionsbem. zu WEITHOVER. Tagung der Süddeutschen Gesellsch. Kinderhk. München (1963), Kurzberichte S. 41, Alerte Pharmazeut. Prod. GmbH, München.
- 24 EGER, W.: Epithelkörperchen und Kalziumstoffwechsel. Berlin, med. Organ f. d. ges. prakt. u. theoret. Med. Sonderdruck 10, 30 (1959)

- 25 EVREUX, R.: Le rachitisme dans les grands ensemble
Rev. Hyg. Med. Soc. 10, 175-80 (1962)
- 26 FAERBER, HOFFMANN u. SCHMITZ: zit. n. HOFMEIER ⁷⁰
- 27 FANCONI, G. u. E. CHASTONAY: Die D-Hypervitaminose im Säuglingsalter. Helvet. paediatr. acta 5. Beiheft zu Fasc. 4/5 (1950), Ref. in: Internat. Zschr. Vitaminforsch. 23, 97 (1951)
- 28 FANCONI, G. u. A. WALLGREN: Lehrbuch der Pädiatrie. 7. Aufl. S. 177, Verl. G. Schwabe, Basel/Stuttgart (1963)
- 29 FEER, E.: Zur geographischen Verbreitung und Aetiologie der Rachitis. Schweizer Verlagsdruckerei Basel (1897), S. 90 f. u. 129
- 30 FEER, E., H. KLEINSCHMIDT u. Mitarb.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. 20. Aufl. S. 270, Verlag G. Fischer, Stuttgart (1962)
- 31 FOLBERTH, S.: Klinische Erfahrungen mit Vitamin D₃. Zschr. Kinderhk. 52, 329 (1938)
- 32 FOLLIS, PARK u. JACKSON: zit. n. STAPLETON u. EVANS ¹⁴³
- 33 FRENKEL'I, L., W. O. GOTLIB u. E. S. KUZOVKOVA: ОПЫТ МАССОВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАХИТА УДАРНЫМИ ДОЗАМИ ВИТАМИНА D В КАУЖСКОЙ ОБЛАСТИ Peditrija, Moskva 41, 52-54 (1962)
- 34 FRIEDERISZICK, F. K.: Bericht vom Symposion über Rachitisprobleme. X. Internat. Kongress Kinderhk. Lissabon (1962) Alete-Reihe 4, S. 36, Alete Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 35 FRIEDERISZICK, F. K.: Persönliche Mitteilung
- 36 GENZ, H.: Aktuelle Fragen der Rachitisprophylaxe. Öff. Gesd.dienst 25, 257-62 (1963)
- 37 GIERTHMÜHLEN, F. W.: Rachitisprophylaxe und Therapie in den letzten vier Jahrzehnten. Münch. med. Wschr. 104, 2192-96 (1962)
- 38 GLANZMANN, E.: Einführung in die Kinderheilkunde. 1. Aufl. S. 65, Verlag J. Springer, Wien (1939)
- 39 GLASER, K., A. H. PARMELEE u. W. S. HOFFMAN: Comparative efficacy of vitamin D preparations in prophylactic treatment of premature infants. Amer. J. Dis. Child. 77, 1 (1949)

- 40 GLISSON, F.: zit. n. CLARKE 17
- 41 GORDONOFF, T., H. HURNI u. W. MINDER: Versuche mit Ca⁴⁵ an normalen, rachitischen und mit Vitamin D₂ behandelten Ratten. Internat. Zschr. Vitaminforsch. 28, 68-72 (1957)
- 42 GRAB, W.: Pharmakologie des Vitamin D. Mschr. Kinderhk. 101, 163-75 (1953)
- 43 GRASER, E.: Gesundheits- und sozialpolitische Fragen der Rachitis. Strahlentherapie 101, 604 (1956)
- 44 GRASER, E.: zit. n. SIMON 139
- 45 GRASER, E.: Reihenuntersuchung zur Frage der Rachitisprophylaxe bei Neugeborenen mit einmaliger Vitamingabe. Zschr. Kinderhk. 61, 716-29 (1940)
- 46 GUGGISBERG, H.: Experimentelle Untersuchungen über Aetiologie und Prophylaxe der Rachitis. Schweiz. med. Wschr. 10, 1145-51 (1929)
- 47 HÄSSLER, E.: Zur Differenzialdiagnose der Rachitis. Münch. med. Wschr. 102, 19-22 (1960)
- 48 HAMBURGER, F.: Sonnenvitamin für alle Altersstufen. Münch. med. Wschr. 94, 11-14 (1952)
- 49 HANGARTER, W.: Die Behandlung der chronisch deformierenden Polyarthrititis mit Vitamin D₂. Münch. med. Wschr. 103, 2234-37 (1961)
- 50 HARNAPP, G. O.: Weitere Erfahrungen mit der Vitamin D₂ - Stossbehandlung der Rachitis. Mschr. Kinderhk. 71, 193-214 (1937)
- 51 HARNAPP, G. O.: Zur Stosstherapie und Stossprophylaxe der Rachitis. Dtsch. med. Wschr. 65, 1414-18 (1939)
- 52 HARNAPP, G. O.: Altes und Neues zur Rachitisbekämpfung mit dem Vitamin D-Stoss (Vigantol "forte"). Dtsch. Gesd.wesen 2, 593-98 (1947)
- 53 HARNAPP, G. O.: Zur Pharmakologie des Vitamin D. Dtsch. Zschr. Verdauungskrrhk. 11, 107-19 (1951)
- 54 HARNAPP, G. O.: Zur Zweckmässigkeit unserer Rachitisprophylaxe. Zschr. Ärztl. Fortbild. 55, 500-03 (1961)

- 55 HARTENSTEIN, H. J.: Vergleichende Untersuchungen über die Behandlung der floriden Rachitis mit dem Vitamin D₂ - und D₃ - Stoss. Mschr. Kinderhk. 76, 163-78 (1938)
- 56 HAVEN, H. C.: Die Aetiologie der Rachitis. Boston Med. Surg. J. 1886, Ref. in: Archiv Kinderhk. 10, 387-88 (1889)
- 57 HEITE, H. J. u. D. HOPPE: Flammenphotometrische Untersuchungen über die Wirkungsbedingungen therapeutischer Vitamin D-Gaben auf den Serum-Ca-Spiegel beim Menschen. Med. Exp. 4, 163-72 (1961) Ref. in: Zbl. Kinderhk. 84, 225 (1962)
- 58 HELLBRÜGGE, Th. F.: Die Rachitisprophylaxe durch Vigantol-verabreichung in der Neugeborenenperiode und durch Vitamin D-Zusatz in der Säuglingsnahrung. Münch. med. Wschr. 95, 1323-27 (1953)
- 59 HELLBRÜGGE, Th. F.: Vergleichende Statistische Erhebungen über den Erfolg verschiedener Methoden der Rachitisprophylaxe. Aussprache. Mschr. Kinderhk. 102, 180 (1954)
- 60 HELLBRÜGGE, Th. F. u. R. HATZ: Rachitisprophylaxe und Rachitis-morbidität. Zschr. Kinderhk. 72, 577-96 (1953)
- 61 HENDRICKS, J. B., A. F. MORGAN u. R. M. FREYTAG: Chronik moderate hypervitaminosis in young dogs. Amer. J. Physiol. 149, 319-32 (1947)
- 62 HILBER, H.: Vorzeitiger Rachitisbeginn in der Nachkriegszeit. Dtsch. med. Wschr. 73, 81-84 (1948)
- 63 HILBER, H., H. BURGSTEDT u. K. J. SCHIEPPE: Pränatale Rachitisprophylaxe. Münch. med. Wschr. 95, 938-41 (1953)
- 64 HILBER, H. u. B. MENTZ: Schwangeren-Ernährung und Gesundheitszustand der Säuglinge. Münch. med. Wschr. 96, 1027-31 (1954)
- 65 HÖVELS, O.: Die Vitamin D-Mangelrachitis. Internist 3, 282-89 (1962)
- 66 HÖVELS, O.: Der Bedarf der Frühgeborenen an Kalzium, Phosphor und Vitamin D. X. Internat. Kongress Kinderhk. Lissabon (1962) Annales Nestle 21, 80 (1964)
- 67 HÖVELS, O.: zit. n. SIMON 139

- 8 HÖVELS, O. u. U. STEPHAN: Der Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener und seine Bedeutung für die Rachitisprophylaxe. Medizin u. Ernährung 8, 178-81 (1961)
- 9 HÖVELS, O. u. U. STEPHAN: Das Krankheitsbild der "idiopathischen" Hypercalcaemie, eine chronische Vitamin D-Intoxikation. Erg. inn. Med. NF 18, 116 (1962)
- 0 HOFMEIER, K.: Zur Rachitis- und Kariesprophylaxe. Med. Welt 30, 1569-75 (1962)
- 1 HOFSCHLÄGER, R.: Von den Krankheiten des vorgeschichtlichen Menschen. Ciba-Zschr. 63, 2099-104 (1953)
- 2 HOLTZ, Fr.: Vitaminierung (von Nahrungsmitteln) durch UV-Bestrahlung. Zschr. Ernährungswiss. Suppl. 1, 90-96 (1961) Ref. in: Zbl. Kinderhk. 83, 41 (1962)
- 3 HOUET, R.: Recherches sur le métabolisme de la vitamin D. Ann. paediatr. 172, 28-38 (1949)
- 4 HULDSCHINSKY, K.: Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. Dtsch. med. Wschr. 45, 712-13 (1919)
- 5 JEANS, P. C.: Vitamin D. J. Amer. Med. Ass. 143, 177-81 (1950)
- 6 JESSERER, H.: Neue Gesichtspunkte der hochdosierten Vitamin D-Behandlung. Wien. klin. Wschr. 62, 129-32 (1950)
- 7 JESSERER, H.: Über die Wirkungsunterschiede verschiedener Lösungen von Vitamin D₂ und D₃ bei peroraler, intravenöser und intramuskulärer Zufuhr. Wien. klin. Wschr. 67, 49-53 (1955)
- 8 JESSERER, H.: Erkrankungen und Probleme aus den Grenzgebieten der Inneren Medizin. IX: Vitamin D als Hilfsmittel und als Gift. Med. Klin. 55, 93-97 (1960)
- 9 JUNCK, A.: Die Übertragung des Vigantolgefäßschadens vom mütterlichen auf den kindlichen Organismus im Tierexperiment. Virchows Arch. path. Anat. 283, 265-81 (1932)
- 0 JUNG, W.: Rachitisprophylaxe in der Praxis. Landarzt 35, 1085-88 (1959)
- 1 KEHM, E.: Über Rachitis und ihre Behandlung. Franckh'sche Verlagsbuchhandlung Stuttgart (1938) S. 8 f. u. 29

- 82 KHVUL, A. M., Y. M. GUSOVSKY u. V. P. VEINDT: (On the development of hypervitaminosis D during the use of synthetic preparations of vitamin D.) *Pediatrics* 40, 34-39 (1961)
Ref. in: *Zbl. Kinderhk.* 85, 140 (1962)
- 83 KILIAN, H.: Versuche einer antenatalen Rachitis-
Prophylaxe. *Arch. Kinderhk.* 121, 25-29
(1941)
- 84 KLINKE, K.: Umfrage zur Rachitisprophylaxe. *Kinder-
ärztl. Praxis* 28, 207-20 (1960)
- 85 KÖTTGEN, U.: Rachitis- Prophylaxe in der allgemeinen
Fürsorge. *Med. Mschr.* 14, 430-32 (1960)
- 86 KOLLER, S.: In RAUEN, H.: *Biochemisches Taschenbuch.*
Verlag Springer (1956)
- 87 KOSENOW, W.: Probleme der Rachitisprophylaxe. *Dtsch.
med. J.* 2, 362-7 (1958)
- 88 KOSENOW, W.: Rachitisprophylaxe - heute. *Fortschr.
Med.* 76, 637-40 (1958)
- 89 KÜSTER: Diskussionsbem. zu FRIEDERISZICK, Rhein.-
westfäl. Kinderärztevereinigung, Früh-
jahrstagung, Aachen (1963) *Kurzber. S. 33*
Alete Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 90 LANG, K. u. W. S. EIARDT: Beitrag zum Bilde der chronischen
idiopathischen Hypercalcämie. *Zschr.
Kinderhk.* 79, 490-508 (1957)
- 91 LEHMANN, W.: Die Bedeutung der Erbveranlagung bei
der Entstehung der Rachitis. *Zschr.
Kinderhk.* 57, 603-43 (1936)
- 92 LEHMANN, W. u. F. KUHLMANN: Röntgenologische Untersuchungen
an rachitischen Zwillingen. *Klin. Wschr.*
15, 50-52 (1936)
- 93 LELONG, M., P. CANLORBRE, J. PAUPE, J. COLIN, C. GENTIL, u.
G. HENNEMANNE: Circonstances d'appari-
tion du rachitisme commun. *Sem. Hop.*
37, 547-56 (1961)
- 94 LIEBE, S.: Untersuchungen zur praenatalen Rachitis-
prophylaxe. *Mschr. Kinderhk.* 100, 41-44
(1952)
- 95 MAI, H.: Gegenwärtige Rachitisfragen. Vorschlag
zu individueller Vorbeugung und Behand-
lung. *Med. Klin.* 50, 1085-89 (1955)
- 96 MAI, H.: Über die Bedeutung des Ultraviolett-
lichts in der Kinderheilkunde. *Münch.
med. Wschr.* 98, 325-29 (1956)

- 97 MAI, H.: zit. n. GIERTHMÜHLEN 37
- 98 MAI, H.: Gesichtspunkte zur Vitamin D-Dosierung. Rhein.-westfäl. Kinderärztereinigung, Frühjahrstagung Aachen (1963), Kurzber. S. 27, Alete Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 99 MANEKE: zit. n. THEOPOLD 151
- 100 MELLANBY, E.: zit. n. KEHM 81
- 101 MEYER, A. u. E. SEITZ: Ultraviolette Strahlen. Verlag Walter de Gruyter u. Co. Berlin (1949)
- 102 MORGAN, A.F., H. E. AXELROD u. M. GROODY: The effect of a single massive dose of vitamin D₂ on young dogs. Amer. J. Physiol. 149, 333 (1947)
- 103 MORGAN, A. F.u. N. SHIMOTORI: The absorption and retention by dogs of single massive doses of various forms of vitamin D. J. of Biol. Chem. 147, 189-99 (1943)
- 104 MÜLLER, E.: Für und wider die Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D. Dtsch. med. Wschr. 82, 152-55 (1957)
- 105 NEUWEILER, W.: Vitamin D₂-Hypervitaminose und Schwangerschaft. Internat. Zschr. Vitaminforsch. 25, 203-05 (1954)
- 106 NIELSON, H. A.: zit. n. HOFESCHLÄGER 71
- 107 NITSCH, K.: Der Gesundheitszustand unserer Kinder. Ärztl. Mitt. 47/59, 547-50 (1962)
- 108 ORTH, H.: Warum nicht Rhachitis? Med. Welt (1960) S. 443-44
- 109 OSTER, H.: Hat die Rachitisprophylaxe die Rachitis wirklich zum Verschwinden gebracht? Kinderärztl. Praxis 28, 577-89 (1960)
- 110 PACHE, H. D., U. KEUTH u. K. SAILER: Säuglingstetanie und Rachitisprophylaxe. Münch. med. Wschr. 105, 1321-28 (1963)
- 110a PEIPER, A.: Chronik der Kinderheilkunde. 3. Aufl., S. 32 u. 386, Verlag G. Thieme, Leipzig (1958)
- 111 PETIT, JI. (Committee on Nutrition): The prophylactic requirement and the toxicity of vitamin D. Pediatrics 21, 512-25 (1963)

- 112 v. PFAUNDLER; zit. n. HELLBRÜGGE 59
- 113 POTACS, W. u. H. SCHNEIDER; Über Rachitisprophylaxe mit Vitamin D₃-Tabletten. Wien. med. Wschr. 111, 44-45 (1961)
- 114 PÜSCHEL, E.; Heisst die Rachitis mit Recht Englische Krankheit? Dtsch. med. Wschr. 85, 978-979 (1960)
- 115 Rachitis, Prophylaxe und Therapie mit Vitamin D in Milcheiweißbindung. Sonderdruck, Pharmazeut. Albert, Wiesbaden-Biebrich
- 116 RACZYNSKI, J.; zit. n. GLANZMANN 38
- 117 REED, C. I.; Symptoms of viosterol overdosage in human subjects. J. Amer. Med. Assoc. 102, 1745-48 (1934)
- 118 REUSNER, H.; Decisiones praecipuorum aliquot ἀπορημάτων ἰατροφιλοσοφικῶν: de quibus, adprobante Amplissimo Medicorum Basileensium ordine, pro consequenda Asclepiadea Laurea. Basilae Rauricorum (1582)
- 119 Richtlinien des Nahrungsmittelkomitees der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde bezüglich der D-Vitaminisierung. Tagesgeschichte. Mschr. Kinderhk. 105, 400 (1957)
- 120 RÖSSLER, H.; Nil nocere! Zur Rachitisprophylaxe und -therapie und ihren Gefahren. Münch. med. Wschr. 101, 753-56 (1959)
- 121 ROMINGER, E.; Vitaminmangel und Vitamintherapie im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 78, 1245-50 (1953)
- 122 ROMINGER, E.; zit. n. STRÖDER u. Mitarb. 147
- 123 ROMINGER, E. u. H. ROEMER; Ermittlungen der Rachitishäufigkeit in einer norddeutschen Großstadt (Kiel 1953/54). Ärztl. Wschr. 10, 578-80 (1955)
- 124 ROSEN v. ROSENSTEIN, N.; zit. n. KEHM 81
- 125 ROUQUES, L.; La prophylaxie du rachitisme. Presse méd. 71, 1381 (1963)
- 126 RUDDER, B. de; Gegenwartsfragen der Rachitisprophylaxe. Med. Klin. 57, 1-2 (1962)

- 7 RUZICZKA, O.: Beobachtungen bei gehäuft auftretender D-Hypervitaminose. Mschr. Kinderhk. 101, 175-76 (1953)
- 8 SANO, T. u. Mitarb.: zit. im Bericht über das Symposium über Rachitisprobleme. X. Internat. Kongress Kinderhk. Lissabon (1962) Alete-Reihe 4 S. 35 Alete Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 9 SCHALL, L.: Individuelle Rachitisprophylaxe? Med. Welt (1958) 741-45
- 0 SCHALL, L. u. R. CRÜSEMANN: Zur Dosierung des D-Vitamins für die Basisprophylaxe der Rachitis. Langfristige Untersuchungen an Insassen von Säuglingsheimen. Mschr. Kinderhk. 110, 59-62 (1962)
- 1 SCHEER, K. E.: zit. n. GIERTHMÜHLEN 37
- 2 SCHETTLER, G. u. H. JOBST: Experimenteller Beitrag zur subakuten Vitamin D-Intoxikation. Zschr. exper. Med. 126, 338-52 (1955)
- 3 SCHIRMER, R.: Rachitisbehandlung mit einmaliger Vitaminangabe. Mschr. Kinderhk. 68, 269-73 (1937)
- 4 SCHÖNENBERG, H.: Zur Rachitisprophylaxe. Ärztl. Wschr. 14, 625-30 (1959)
- 5 SCHÜTTE: zit. n. STRÖDER u. Mitarb. 147
- 6 SCHULTZE-JENA: Diskussionsbem. zu FRIEDERISZICK. Rhein.-westfäl. Kinderärztevereinigung, Tagung Aachen (1963), Kurzber. S. 34, Alete-Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 7 SEELEMANN, K.: Diskussionsbem. zu FRIEDERISZICK. Rhein.-westfäl. Kinderärztevereinigung, Tagung Aachen (1963), Kurzber. S. 33, Alete-Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 8 SIEGEL, S.: Nonparametric statistics. S. 41, Verlag Mc Graw-Hill Book Co. New York (1956)
- 9 SIMON, C.: Rachitisprophylaxe durch Zusatzvitaminisierung der gesamten Trinkmilch einer Stadt. Mschr. Kinderhk. 100, 196-99 (1952)
- 0 Sonnenscheindauer, Jahres- und Monatssummen. Tabellenauszug für 9 Orte. Persönliche Übermittlung des Deutschen Wetterdienstes, Zentralamt Offenbach (1964)

- 141 SONTAG, L. W., P. MUNSON u. E. HAFT: Effects on the fetus of hypervitaminosis D and calcium and phosphorus deficiency during pregnancy. Amer. J. Dis. Child. 51, 302 (1936)
- 142 SPIESS: Diskussionsbem. zu FRIEDERISZICK. Rhein.-westfäl. Kinderärztevereinigung, Aachen (1963), Kurzber. S. 33, Alete Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 143 STAPLETON, T. u. J. W. J. EVANS: Idiopathic Hypercalcaemia in Infancy. Internat. Elektrolyt-Symposium (1954). Helvet. paediatr. acta 10, 149-55 (1955)
- 144 STEPP, W., J. KÜHNAU u. H. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. 7. Aufl., Bd. II S. 677-79, Verlag F. Enke, Stuttgart (1957)
- 145 STICKER, G.: Zur Pathologie der Alemannen. Med. Welt (1935) 739-41
- 146 STRÖDER, J.: Diskussionsbem. zu WEITHOFER. Südd. Gesellschaft Kinderhk., Tagung München (1963), Kurzber. S. 41, Alete Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 147 STRÖDER, J., H. ZEISEL u. E. MÜLLER: Das rachitische Kind. Münch. med. Wschr. 102, 1707-13 u. 1728-32 (1960)
- 148 SWOBODA, W.: Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Vitamin D beim Kinde. N. öst. Zschr. Kinderhk. 3, 245 (1958)
- 149 SWOBODA, W.: Die Rachitis aus der Sicht unserer heutigen Kenntnisse. Pädiat. Praxis 1, 203-24 (1962)
- 150 v. SYDOW, G.: Önskvårdheten av enhetligare Riktlinjer för Rachitprofylaxen. Nord. med. 53, 1889-94 (1955)
- 151 THEOPOLD, W.: Über das Rachitisproblem. Vortrag. Nordwestdeutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde, Tagung Hannover vom 29. - 31. 3. 1963
- 152 THOENES, F.: Hypervitaminose D und "idiopathische" Hypercalcämie. Med. Klin. 55, 1072-77 (1960)
- 153 v. VERSCHUER, O.: Erbpathologie. Verlag T. Steinkopff, Dresden und Leipzig (1937) Med. Praxis 18.

- 54 WAGNER, H.: Über die Behandlung der Rachitis mit bestrahltem 7-Dehydrocholesterin (Vitamin D₃). Mschr. Kinderhk. 77, 1-10 (1939)
- 55 WEITHOFER, W.: Zunahme der Rachitis? Südd. Gesellsch. Kinderhk., Tagung München (1963), Kurzber. S. 38, Alete Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 56 WHISTLER, D.: zit. n. CLARKE ¹⁷
- 57 WILLI, H.: Zur Prophylaxe der Frühgeborenenrachitis. Helvet. paediat. acta 14, 351-71 (1959)
- 58 WINBERG, J.: Rachitfrevkensen i sverige. Nord. med. 53, 884-87 (1955)
- 59 WINDORFER, A.: Diskussionsbem. zu WEITHOFER. Südd. Gesellsch. Kinderhk., Tagung München (1963), Kurzber. S. 41, Alete Pharmazeut. Prod. GmbH München
- 60 WODSAK, W.: Die Bedeutung einer wasserlöslichen Vitamin D-Milcheiweißverbindung in der Bekämpfung der Rachitis. Mschr. Kinderhk. 92, 76-79 (1951)
- 61 ZIESCH, H.: Statistisch-geneologische Untersuchungen über die Ursachen der Rachitis, insbesondere ihre Erbllichkeit. Arch. Rassenbiol. 17, 61-81 (1925)

Dem Direktor der Universitäts-Kinderklinik,
Herrn Professor Dr. U. Köttgen, bin ich für
sein freundliches Entgegenkommen, welches
mir ermöglichte, die dieser Arbeit zugrunde
liegenden Untersuchungen an seiner Klinik
durchzuführen, sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. S. Koller danke ich für
seine hilfreichen Hinweise bei der Verwendung
statistischer Methoden.

Für die Überlassung des Themas, die wert-
vollen Anregungen und die stets fördernde
Anteilnahme am Fortgang der Arbeit möchte ich
Herrn Professor Dr. F. K. Friederiszick meinen
besonderen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 18. Juni 1929 wurde ich als zweite Tochter des Kaufmannes Peter Brück und seiner Ehefrau Margarete Brück, geb. Hecker, in Leverkusen-Küppersteg geboren. 1930 verzog unsere Familie nach Frankfurt am Main und von da 1933 nach Kronberg, 1936 nach Schönberg im Taunus. Dort besuchte ich die Grundschule. 1939 wurde ich in das Gymnasium für Jungen in Kronberg im Taunus aufgenommen, und legte am 14. September 1949 die Reifeprüfung ab. Im Frühjahr 1950 begann ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main mit dem Studium der Naturwissenschaften. Zum Sommersemester 1954 wechselte ich in die Medizinische Fakultät und legte im Herbst 1956 mein naturwissenschaftliches Staatsexamen, am 31. Oktober 1957 meine ärztliche Vorprüfung in Frankfurt am Main ab. Dem Studium der klinischen Medizin widmete ich mich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, wo ich mich bis zum 1. Februar 1963 der Prüfungen des medizinischen Staatsexamens erfolgreich unterzog. Am 1. März 1963 begann ich meine Tätigkeit als Medizinalassistentin.

Hannelore Brück

